

جامعة البعث – كلية الطب البشري
السنة الثالثة

السعر:

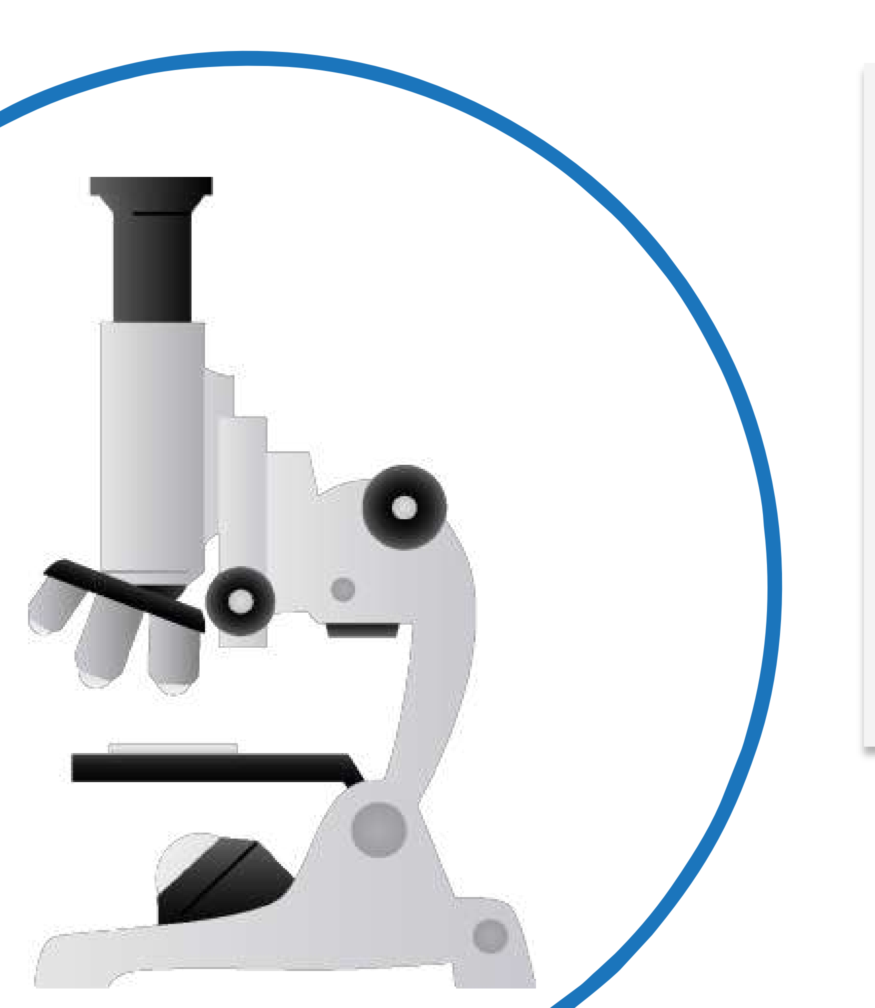
التشريح المرضي العام



الإلتهاب + الأمراض الإنتانية

الدكتور جوزيف سعد

تنسيق :
نجم الدين تنورة



الإلتــهــاب Inflammation

مقدمة :

- إن العوامل الخارجية و الداخلية المنشأ التي تسبب أذية الخلايا تتسبب أيضاً بإطلاق مجموعة من الإرتكاسات في الأنسجة الموعاة تدعى **الإلتهاب Inflammation**.

تعريف الالتهاب بشكل مختصر : هو استجابة فيزيولوجية دفاعية غايتها تخليص العضوية من :
١ - المسبب الأساسي للأذية ٢- و العناصر النسيجية المتخربة الناجمة عنها .

سؤال : كيف يتم إنجاز ذلك ؟

ينجز ذلك من خلال تمديد و تدمير و بكلمة أدق ((تحييد)) neutralizing **عامل الأذية** (بكتيريا ، سموم ..) ، ومن ثم **القيام بعمليات** تهدف إلى ترميم بؤر الأذية و إعادتها إلى ما كانت عليه قبل الأذية.

و هكذا تتداخل **آليات الالتهاب** مع **آليات الترميم** التي تهدف إلى تبديل الأنسجة المتخربة بنسيج بارانشيمي معاوض جديد **أو** بنسيج ليفي ندبي ، **و لكن** قد تكون لآليات الإلتهاب والترميم الحسنة النية جوانب ضارة في بعض الحالات :

- فالاستجابة الالتهابية تهدد الحياة بشكل جدي في **الإرتكاسات التأقية** تجاه لسع بعض الحشرات أو تجاه الأدوية
- و أيضاً **بعض الإلتهابات المزمنة** كالتهاب المفاصل الرثياني والتصلب العصيدي.
- و من أمثلة الإلتهاب الضارة : **التهاب البريتوان:** الذي قد ينتهي بتليف يعيق حركة الأمعاء و بالتالي انسدادها
التهاب الـتـامور: الذي ينتهي بتليف وريقتي التامور والتصاقهما وتحديد حركة القلب.

تشترك العديد من العوامل في حدوث الاستجابة الالتهابية. و تتضمن كلاً من :

١ - كل الخلايا الجوالة في الدم	**٣ - خلايا جدران الأوعية**
٢ - بروتينات المصورة	**٤ - الخلايا والعناصر الخلالية في النسيج الضام**

أولاً : الخلايا الجوالة في الدم و تتضمن :

المفصصات المعتدلة – الحمضة – الأسسة – اللمفاويات – وحيدات النوى – الصفيحات – الخلايا المتولدة في النسيج اللمفاوي (اللمفاويات و البلازميات)

ثانياً : بروتينات المصورة و تتضمن :

١ – عوامل التخثر ٢ – مولدات الكينين ٣ - مكونات المتممة وخاصة تلك المصنعة في الكبد

ثالثاً : خلايا الأوعية الدموية و تشمل :

١ - الخلايا البطانية الملاصقة لعناصر الدم ٢ - الألياف العضلية الملساء التي تتداخل في توسع وتقبض الأوعية

رابعاً : خلايا النسيج الضام و تتضمن :

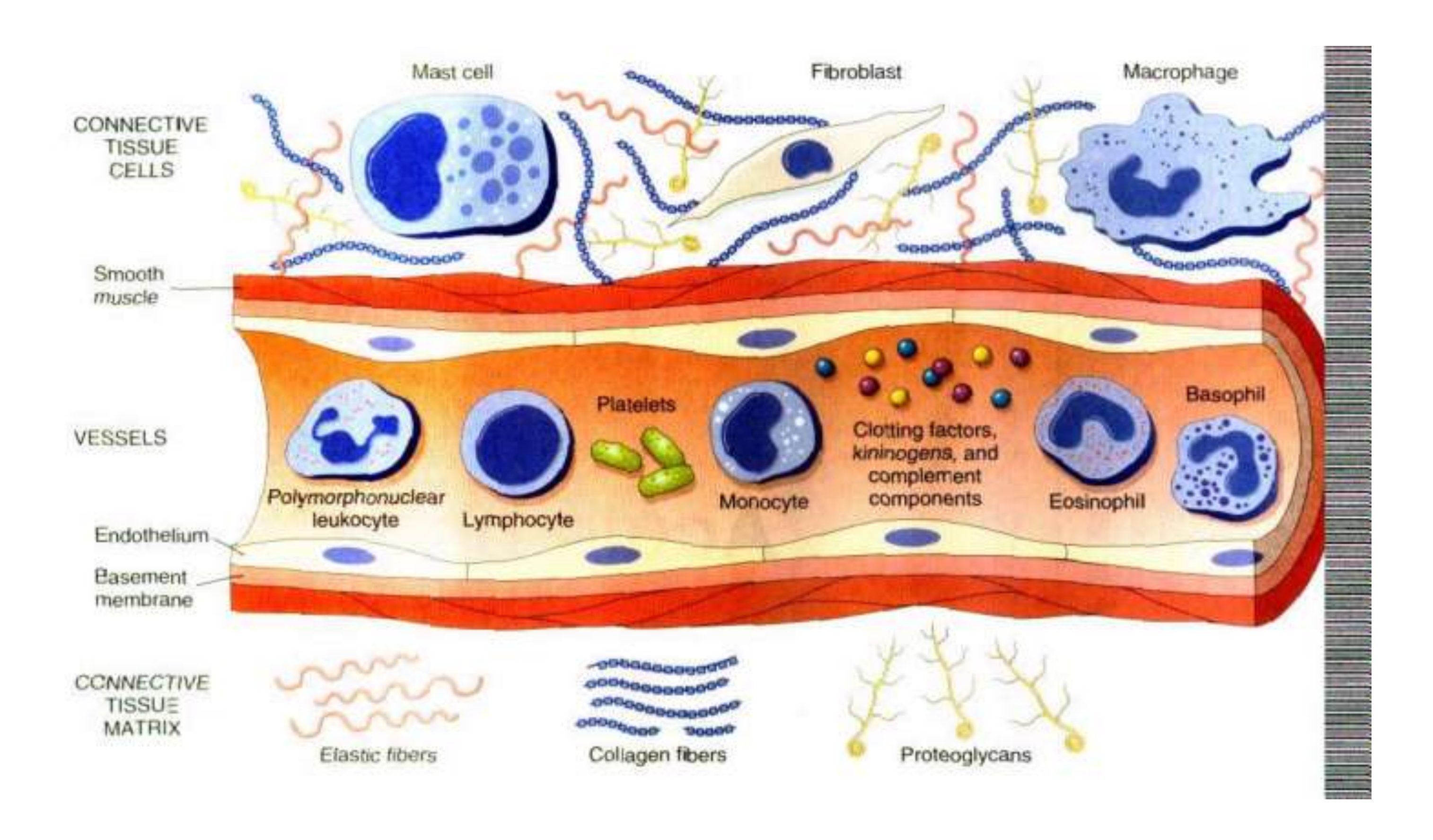
١ - الخلايا القادرة على الحركة كـ : - الخلية البدينة mast cell - البالعات الكبيرة - اللمفاويات

٢ - إضافة للخلايا المصورة لليف : و التي تقوم ببناء عناصر النسيج الخلالي غير الخلوية

السدى غير الخلوي (extracellular matrix = ECM): و يتضمن :

- بروتينات مختلف الألياف
- **proteoglycan** ذي القوام الهلامي
- **glycoproteins (كالـ fibronectin)** ذات وظيفة **الإرتباط** بين العناصر غير الخلوية والخلوية أو بين العناصر غير الخلوية مع بعضها .

و الصورة التالية توضح لنا العديد من العناصر السابقة التي تحدثنا عنها



و بينما تتضمن الاستجابة الالتهابية مجموعة من الظواهر المتناسقة فإن الخطوط العريضة للالتهاب تتضمن ما يلي :

- **محرض الالتهاب الإبتدائي :** يلعب دور الزناد المطلق لمجموعة من: **الوسطاء الكيمياوية** من خلايا المصورة **أو** النسيج الضام. هذه الوسطاء الذوابة تقوم بوظائفها معا أو بشكل متتالي **مضخمة** الإستجابة الالتهابية الإبتدائية و تؤثر في مراحلها التالية من خلال تنظيمها لـ **إستجابة الأوعية والخلايا.** وتنتهي الإستجابة الإلتهابية عندما يزال مسبب الأذية وتتبدد الوسطاء الالتهابية وذلك بتفكيكها **أو** تثبيطها.

تصنيف الإلتهاب : يصنف الالتهاب في نموذجين اساسيين :

الإلتهاب الحاد	الإلتهاب المزمن
يستمر لفترة قصيرة نسبيا (بضع دقائق – بضع أيام)	ذو فترة أطول نسبيا (أيام لسنوات)
يتصف بتراكم سوائل وبعض بروتينات المصورة في النسيج الخلالي	يتصف بتكاثر وعائي ونمو لنسيج ندبي
و تراكم رشاحة التهابية من المفصصات العدلة	و تراكم رشاحة من اللمفاويات والبالعات الكبيرة

الإلتهاب الحاد Acute inflammation

<u>تعريفه :</u> هو الاستجابة المباشرة والباكرة تجاه الأذية وبه تنجذب الكريات البيض العدلة إلى مكان الأذية.

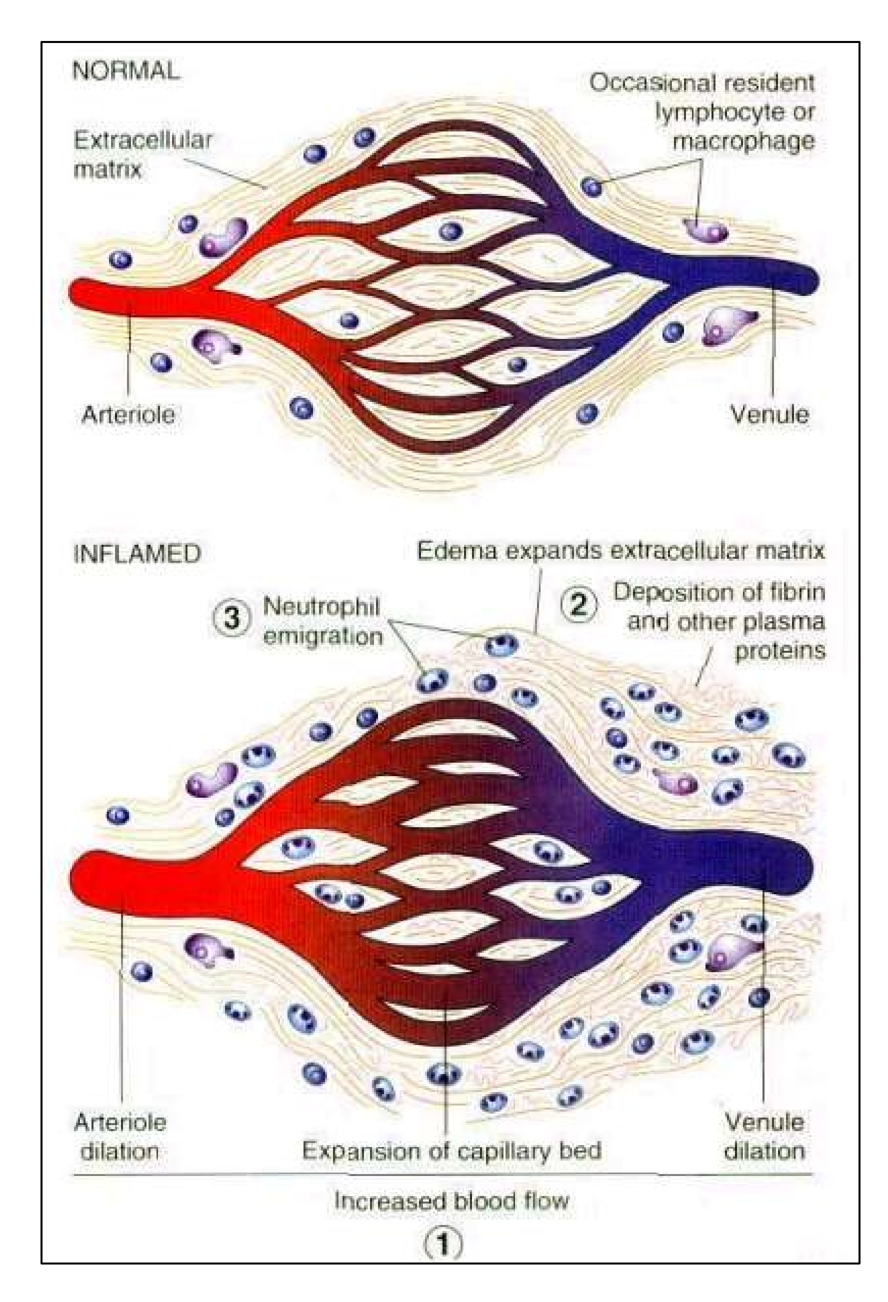
<u>ماذا يحصل خلاله من تبدلات ؟</u> تظهر حدثيات الالتهاب الحاد في مجموعتين من التبدلات:

١. **<u>التبدلات الوعائية:</u>**

١. فالتبدل في قطر الأوعية يؤدي لزيادة في التدفق الدموي **(توسع وعائي)** .

٢. و التبدلات في بنية الأوعية يزيد من حرية خروج سوائل و بروتينات المصورة منها **(زيادة النفوذية الوعائية)** .

٢. **<u>الحوادث الخلوية:</u>** بهجرة الكريات البيض من الدوران الدقيق وتراكمها في بؤر الأذية **(استدعاءها وتفعيلها)**.





- إن سلسلة حوادث الالتهاب التي **تبدأ** بتحرير موضعي للوسطاء الكيميائية (chemical mediators). و**تتكامل** بالتبدلات الوعائية و ارتشاح (تراكم) السائل الخلالي و الخلايا الالتهابية المرتشحة ، هذه العناصر جميعها مسؤولة عن **ثلاث من خمس** من العلامات الموضعية للالتهاب الحاد و هي :
  - الحرارة
  - الإحمرار
  - التورم
- أما المظهران الأخيران:
  - الألم
  - إضطراب الوظيفة

فتحدث بسبب : **تأثير الوسطاء** و **الضرر الناجم عن الوسطاء المنطلقة من الكريات البيض.**

الآن نعود للحديث عن التبدلات التي تحصل في الالتهاب الحاد :

أولًا : التبدلات الوعائية (Vascular changes) : و تشمل :

١) **التبدلات في لمعة الأوعية والتدفق الدموي :**

- تبدأ هذه التبدلات مباشرة بعد تطبيق الأذية وتستمر لفترة متباينة تبعاً لـ : ١) **طبيعة الأذية العضوية**. ٢) **شدة الأذية العضوية**.
- بعد **تقلص** وعائي عابر (ثواني) يحدث **توسع** وعائي شريني (**أي يحصل تقلص ثم توسع**) ، مما يتسبب بزيادة في التدفق الدموي وبالتالي احتقان دموي في السرير الشعري المرتبط بهذه الأوعية. هذا التوسع الوعائي هو السبب في **الاحمرار** و**زيادة الحرارة الموضعية** المميزة للالتهاب الحاد.
- فيما بعد تصبح الأوعية الدموية أكثر نفوذية مما يجعل **السوائل الغنية بالبروتينات** تتسرب و تخرج إلى النسيج الخلالي .
  وبالتالي يزداد تركيز الكريات الحمراء داخل الأوعية ← تزداد لزوجة الدم **و** يبطىء جريانه.

و يتظاهر ذلك نسيجيا بتعدد الأوعية الدموية الصغيرة المتوسعة والمحتقنة بالكريات الحمراء (**ركودة stasis**).

- حالما تبدأ الركودة تتوضع الكريات البيض (**المعتدلات خصوصاً**) في محيط التيار الدموي أي على تماس مع بطانة الأوعية **(المرحلة الهامشية margination).** وبعد أن تلتصق على الخلايا البطانية **تنسل** من بينها وعبر جدار الوعاء إلى السدى.

٢) <u>زيادة النفوذية الوعائية</u> :

في **المرحلة الباكرة** من الالتهاب الحاد: يتسبب **التوسع الشريني** وما يتبعه من زيادة التدفق الدموي بـ **ارتفاع الضغط السكوني في الدوران الدقيق** ← وبالتالي زيادة تسرب السائل من الشعريات، وهذه السوائل تدعى **النتعة** **(transudate)**.

<u>**ما هي النتعة ؟**</u> هي رشاحة فائقة للمصورة وتحوي القليل من البروتين.

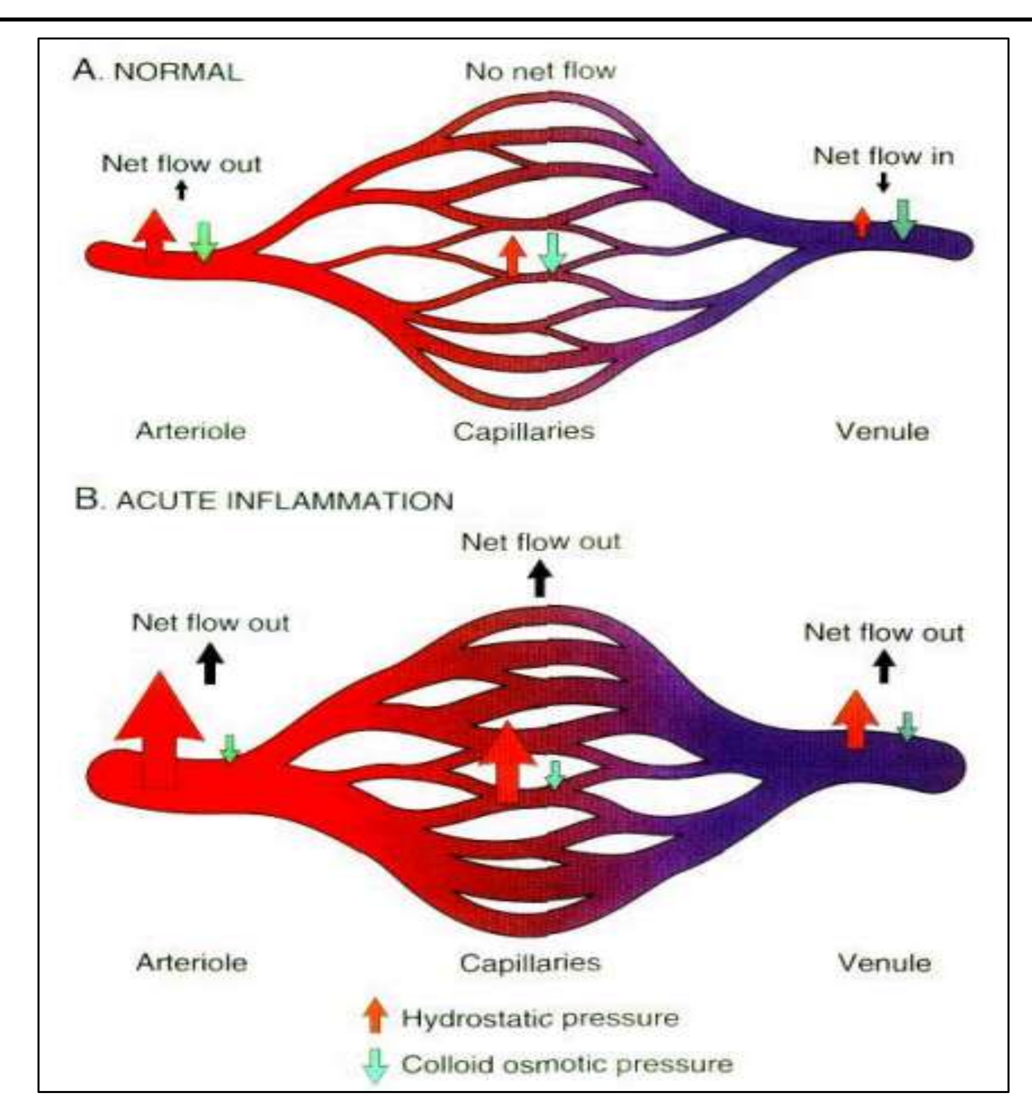
لكن هذه النتعة سرعان ما تتغير مع <u>ازدياد النفوذية الوعائية</u> و <u>تسرب بروتينات المصورة</u> فتدعى **النتحة (exodate).**

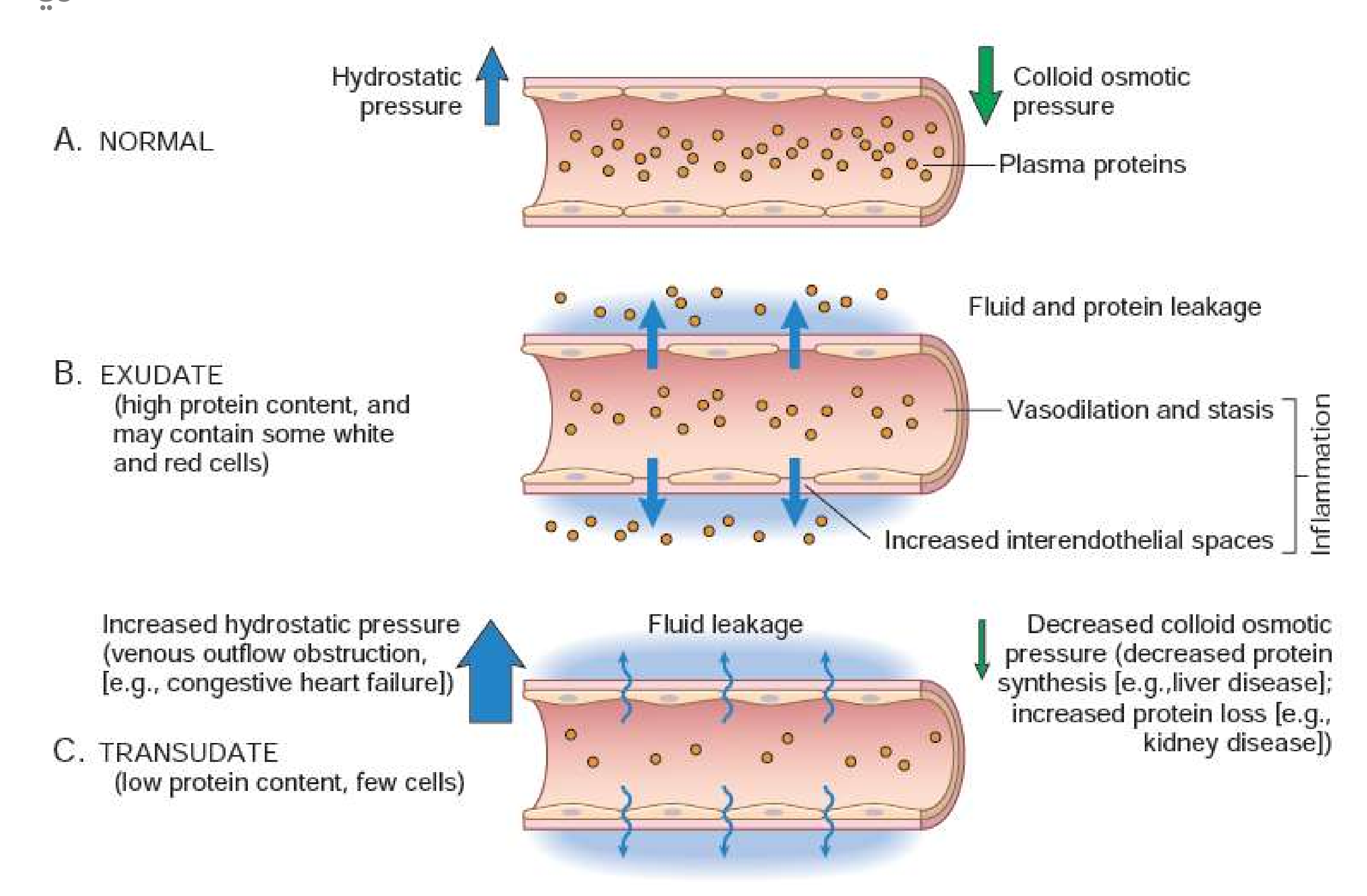
<u>**انتبه :**</u> إذاً الفرق بين النتعة و النتحة هو أن النتعة تحوي **القليل** من البروتين ، أما النتحة فتحوي **كميات أكبر** من البروتين بسبب <u>**ازدياد النفوذية الوعائية**</u>.

ما نتيجة كل ما سبق ؟

ينجم عن تسرب المصورة الغنية بالبروتين إلى الأفضية خارج الأوعية : <u>**انخفاض**</u> **في الضغط الغرواني داخل الأوعية** و <u>**زيادته**</u> **في السوائل الخلالية** و هذا يعني أن :

النتيجة النهائية (تعريف الوذمة)
<u>تسرب</u> الماء و الشوارد خارج الجملة الوعائية و<u>تراكمها</u> في السدى و هذا التراكم يدعى **الوذمة (edema)** .





تزداد النفوذية الوعائية (عبر طبقة الخلايا البطانية) بعدد من الآليات. ويختلف ذلك بين الشرينات والشعريات و الوريدات بحسب الآليات المطبقة واستمرارها مما ينعكس على حجم وصفات سوائل الوذمة (النتحة أو النتعة) ، و هذه الآليات هي (٦ آليات) :

- الآلية الأولى : الإنكماش (التقبض contraction) :

- إن انكماش (تقبض) الخلايا البطانية في الوريدات يحدث فجوات (Gaps) بينها .
- أكثر آليات زيادة النفوذية شيوعاً ، و هي **عكوسة** .
- تحدث بتأثير الهستامين والبراديكينين والليكوترينات والعديد من الوسطاء الكيمياوية الأخرى .
- **كيف يحدث ؟** يحدث التقبض الخلوي **مباشرة** بعد ارتباط الوسطاء مع مستقبلات خاصة بها و يستمر لفترة قصيرة
(١٥-٣٠ دقيقة)، ويدعى لذلك **الإستجابة المباشرة والعابرة (immediate transient response).**
- **أين ينحصر ؟** ينحصر التقبض الخلوي في **الخلايا البطانية للوريدات ما بعد الشعريات فقط** أما الخلايا البطانية للشعريات والشرينات فلا تبدي هذه الخاصية. **ما السبب في ذلك ؟** قد يعود ذلك لعدم وجود العدد الكافي من مستقبلات هذه الوسائط الكيمياوية على سطوحها (وأيضا قد يفسر بما يعود لحركية الكريات البيض في الالتهاب من التصاق و هجرة وحدوثها غالبا في الوريدات ما بعد الشعريات).

- الآلية الثانية : الإنسحاب (retraction) :

- آلية أخرى **عكوسة** تحدث زيادة في النفوذية الوعائية.
- تحدث بعض أنواع الـ **cytokines (TNF, IL1)** تأثيرات في بنية الخلايا البطانية الهيكلية فتتراجع الخلايا مما يحدث فجوات في مناطق التحام حوافها.
- ومقارنة مع تقبض الخلايا يحتاج انسحابها لفترة أطول ليحدث (٤-٦ ساعات) بعد انطلاق التفاعل ويستمر لـ **٢٤ ساعة** أو أكثر.

انتبه : لاحظ الفروق بين التقبض و الإنسحاب من ناحية : متى يبدأ ؟ كم يستمر ؟ المواد التي يحصل بتأثيرها ؟؟

- الآلية الثالثة : الأذية المباشرة للخلايا البطانية :

- تحدث الأذية المباشرة للخلايا البطانية زيادة في النفوذية وذلك بإحداثها **نخر** و**انسلاخ** في هذه الخلايا . و يحدث انفصال الخلايا البطانية غالباً مع التصاق الصفيحات و تكون الخثار .

- و لدينا نوعين من التسرب والاستجابة التي يمكن أن تحصل :

١) فإما أن يزداد التسرب **مباشرة** بعد حدوث الأذية ويستمر **لساعات أو أيام**. حتى تتكون الخثرة و يندمل مكان الأذية. ويعرف هذا الشكل **بالاستجابة المباشرة والمديدة (immediate sustained response) :**
ويشاهد في الشرينات والشعريات والوريدات على السواء(بالكل يعني) . ويشاهد ذلك في حالات الأذية الشديدة (الحروق، الإنتانات) .

٢) أو يمكن أن تحدث الأذية المباشرة للخلايا البطانية: **التسرب المتأخر والمديد (delayed prolonged leakage)** :
والتي تبدأ **بشكل متأخر (٢-١٢ ساعة)** وتستمر **لساعات أو أيام**. وتشارك فيها الوريدات والشعريات. و يشاهد هذا الشكل في الأذيات الحرارية الخفيفة والمتوسطة، و بتأثير بعض ذيفانات الجراثيم والأشعة السينية وفوق البنفسجية (حروق التعرض للشمس).
و مع أن الآلية غير واضحة لكنها تعزى للموت الخلوي المبرمج **و** تأثير بعض السيتوكينات.

الاستجابة المباشرة والمديدة	التسرب المتأخر والمديد
يزداد التسرب مباشرة بعد حدوث الأذية ، ويستمر لساعات أو أيام	يبدأ بشكل متأخر (٢-١٢ ساعة) ، ويستمر لساعات أو أيام
يشاهد في حالات الأذية الشديدة (الحروق، الإنتانات)	يشاهد في الأذيات الحرارية الخفيفة والمتوسطة، و بتأثير بعض ذيفانات الجراثيم والأشعة السينية وفوق البنفسجية (حروق التعرض للشمس).
يشاهد في الشرينات والشعريات والوريدات على السواء (بالكل يعني)	يشاهد في الوريدات والشعريات ***(انتبه : لا يوجد شرينات هنا)***

- الآلية الرابعة : أذية الخلايا البطانية الناجمة عن الكريات البيض:

كيف تحدث ؟ تحدث نتيجة لتراكم الكريات البيض خلال الاستجابة الالتهابية.

- فهذه الخلايا يمكن أن تحرر شوارد اكسجين سام (toxic oxygen species) و خمائر حالة للبروتينات تسبب أذية للخلايا البطانية أو انفصالها عن محيطها.
- تقتصر هذه الآليات على بعض الأوعية (الوريدات والشعريات الرئوية) حيث يمكن للكريات البيض أن تلتصق على الخلايا البطانية.

- الآلية الخامسة : زيادة النقل عبر الخلايا Increases transcytosis:

كيف ذلك ؟ تزداد نفوذية الوريدات بزيادة النقل عبر **هيولى** الخلايا البطانية.

- ويحدث ذلك بشكل خاص بعد التعرض لـ بعض الوسطاء (عامل نمو للخلايا البطانية **VEGF** = vascular endothelial growth factor).
- و يتم النقل عبر قنيات هيولية تتكون من انصهار حويصلات غير ممحفظة.

- الآلية السادسة : التسرب عبر الأوعية الدموية المستحدثة:

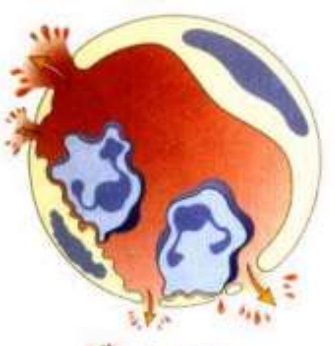
- يرافق ترميم الأنسجة تكون اوعية جديدة (angiogenesis). وهذه البراعم الوعائية الجديدة تبقى **شديدة التسريب** إلى أن تتمايز خلاياها البطانية بالكامل وتلتحم حوافها.
- ولا شك أن الخلايا البطانية الحديثة التشكل تملك **مستقبلات على سطوحها** أكثر من غيرها مما يجعلها تتأثر بشدة بالوسطاء الوعائية (VEGF) .

خلاصة : إن العوامل الستة السابقة وإن ذكرت متفرقة فغالبا ما تعمل متضافرة أو متتالية



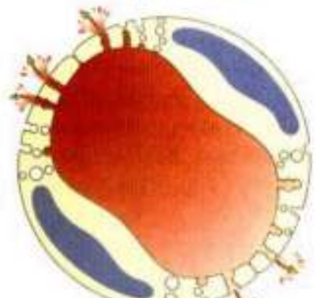
Leukocyte-dependent injury

- Mostly venules
- Pulmonary capillaries
- Late response
- Long-lived (hours)



Increased transcytosis

- Venules
- Vascular endothelium–derived growth factor



New blood vessel formation

- Sites of angiogenesis
- Persists until intercellular junctions form



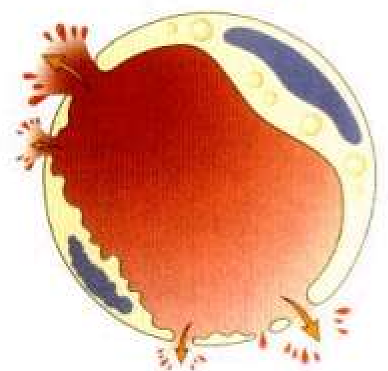
Gaps due to endothelial contraction

- Venules
- Vasoactive mediators (histamine, leukotrienes, etc.)
- Most common
- Fast and short-lived (minutes)



Direct injury

- Arterioles, capillaries, and venules
- Toxins, burns, chemicals
- Fast and may be long-lived (hours to days)

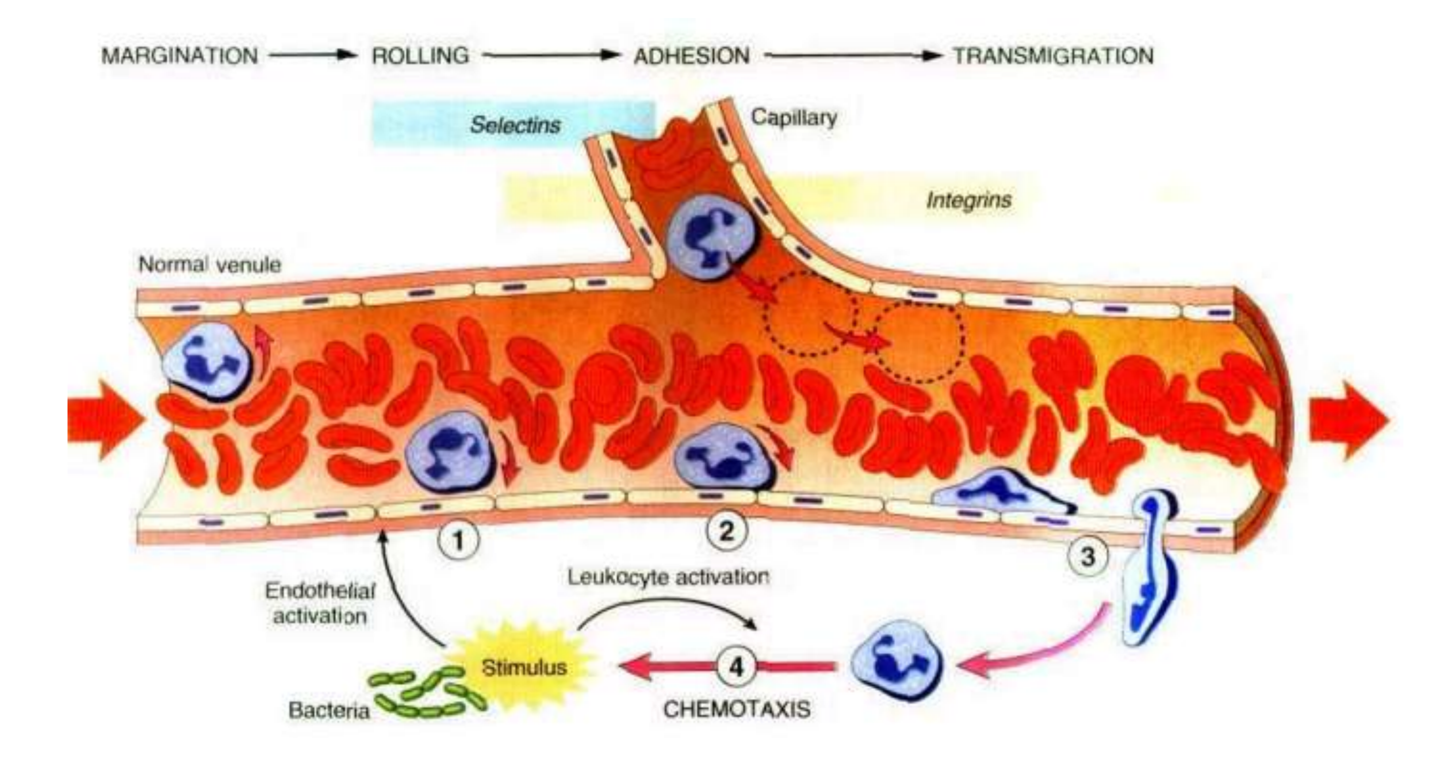


ثانياً : الحوادث الخلوية :

إن ما تمر به الكريات البيض خلال خروجها من الأوعية الدموية إلى الأفضية الخلالية تتسلسل كالتالي :

١. التوضع الهامشي و التدحرج
٢. الالتصاق على سطوح الخلايا البطانية
٣. الانسلال من بين الخلايا البطانية
٤. الهجرة عبر السدى نحو بؤرة الجذب الكيمياوي.

يحدث التدحرج والالتصاق والإنسلال بفضل **مركبات التصاق على سطوح الكريات البيض والخلايا البطانية**. وتقوم وسطاء كيمياوية (chemoattractants, certain cytokines) بالتأثير على هذه المركبات السطحية مما يبدلها **فتتفعل**.



١ - التوضع الهامشي والتدحرج margination & rolling :

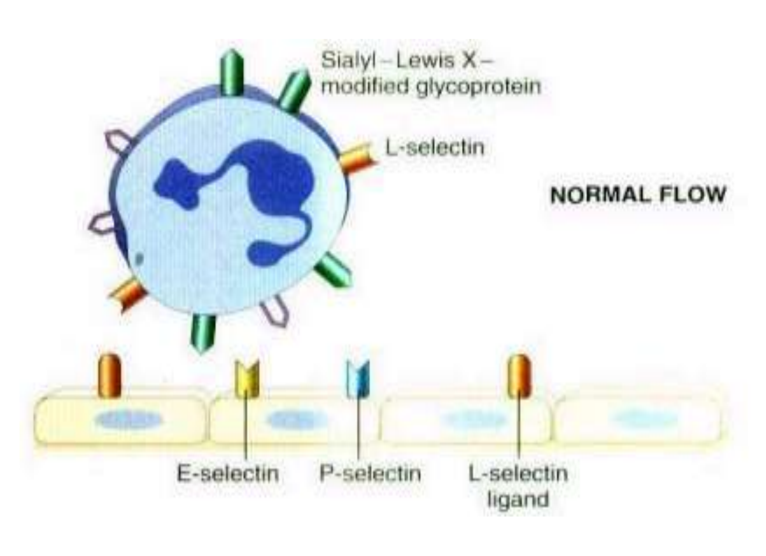
- حالما يمر التيار الدموي من الشعريات إلى الوريدات تتحكم به آلية الجريان الصفيحي حيث التيار في المركز أسرع منه في المحيط. فتتدفق الكريات الحمراء الأصغر حجما في المركز و يساعد شكلها القرصي على انسيابها . بينما تتوضع الكريات البيضاء (الأكبر حجما) و بسبب شكلها الكروي الذي يعيق مرورها السريع فتدفع إلى محيط التيار الدموي .
- توضع الكريات البيضاء في محيط التيار يجعلها تصطدم مرارا وتحتك بالخلايا البطانية (يساعد على ذلك : ١ - نقص المصورة بهروبها في المرحلة الباكرة ٢ - بطء التيار الدموي).
- إن توضع الكريات البيضاء تحت بطانة الوعاء يدعى **<u>بالتوضع الهامشي</u>**.
- كما إن ارتطامها المتكرر على بطانة الوعاء يدعى **<u>بالدحرجة</u>** .
- خلال الدحرجة يحدث التصاق جزئي وضعيف نسبيا بين الكريات البيض والخلايا البطانية و يعزى لـ مجموعة مركبات غشائية تعود لعائلة **<u>selectin.</u>**

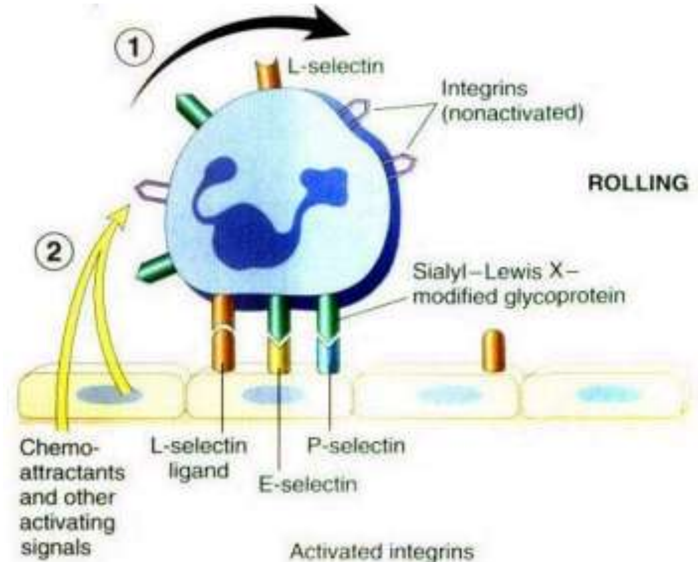
عائلة Selectin : هي مجموعة مستقبلات على سطوح الكريات البيض والخلايا البطانية و تتصف بقدرتها على ربط سكاكر معينة. و من هذه المجموعة:

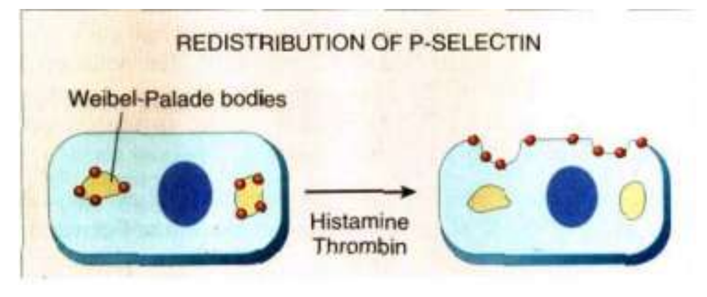
- E-selectin ويدعى CD62E ويقتصر على الخلايا البطانية
- P-selectin ويدعى CD62P ويتظاهر على الخلايا البطانية والصفيحات
- L-selectin ويدعى CD62L ويشاهد على سطوح معظم الكريات البيض.

و هذه المستقبلات لا تتظاهر مطلقا أو تتظاهر بشكل ضعيف جداً على سطوح الخلايا غير المفعلة .

- **لكن** بتفعيلها تظهر بكمية كبيرة . و هذا ما يجعلها تستخدم في أماكن الأذية **فقط**.
- و قد تكون داخل الخلية كما في P-selectin بشكل Weibel-Palade bodies ؛ والتي تتظاهر على سطوح الخلايا **خلال دقائق** من تأثير الهستامين أو الثرومبين.
- أما E-selectin فلا يتظاهر على سطوح الخلايا البطانية إلا بعد تحريضها **ببعض وسطاء الالتهاب** **(IL-1 , TNF)** .







٢ - الإلتصاق والإنسلال **adhesion & transmigration** :

- تتثبت الكريات البيض **بشدة** على سطوح الخلايا البطانية قبل مرورها من بين حوافها والغشاء القاعدي إلى خارج الأوعية.
- و يتم هذا التثبت من خلال مركبات من عائلة **الغلوبولينات المناعية** موجودة على سطوح الخلايا البطانية ترتبط بمركبات integrins التي تتظاهر على سطوح الكريات البيض .

وتشمل مركبات الإرتباط على الخلايا البطانية:

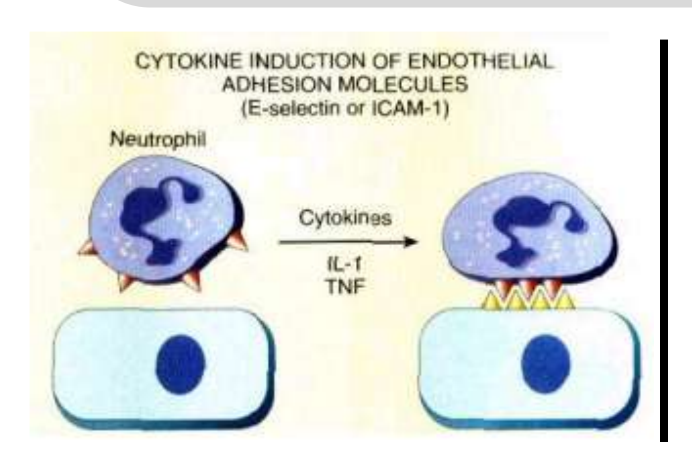
١. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM 1)
٢. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)

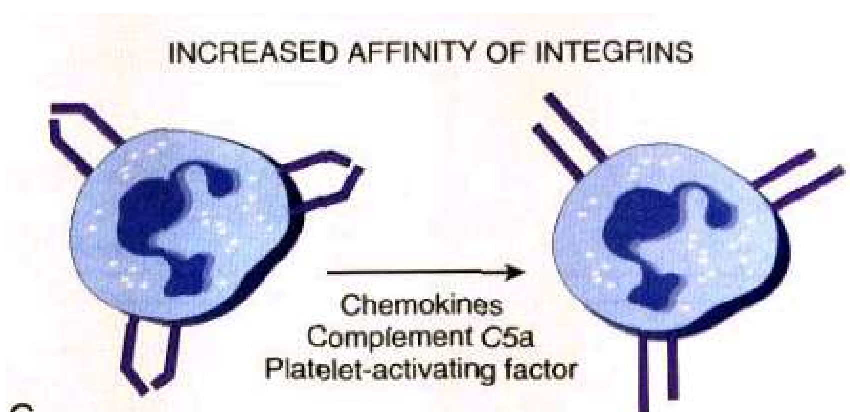
- تفعل هذه المستقبلات بتأثير وسطاء من الـ cytokines مثل : IL – 1 - TNF

أما مركبات الـ Integrins فهي :

- مستقبلات عبر أغشية الكريات البيض
- ذات طبيعة غليكوبروتيئينية.
- تتألف كل منها من سلسلتين ألفا وبيتا
- وهي دائمة الظهور على سطوح هذه الخلايا لكنها غير فعالة حتى تتحرض بوسطاء تطلقها الخلايا البطانية أو الخلايا المتأذية

- إن انسلال الكريات البيض يحدث في معظمه على مستوى الوريدات. (مع أنه يحدث أيضاً على مستوى الشعريات في الرئتين).





- بعد التثبت الجيد تنسل الكريات البيض من بين حواف الخلايا البطانية. ويتدخل في هذه المرحلة

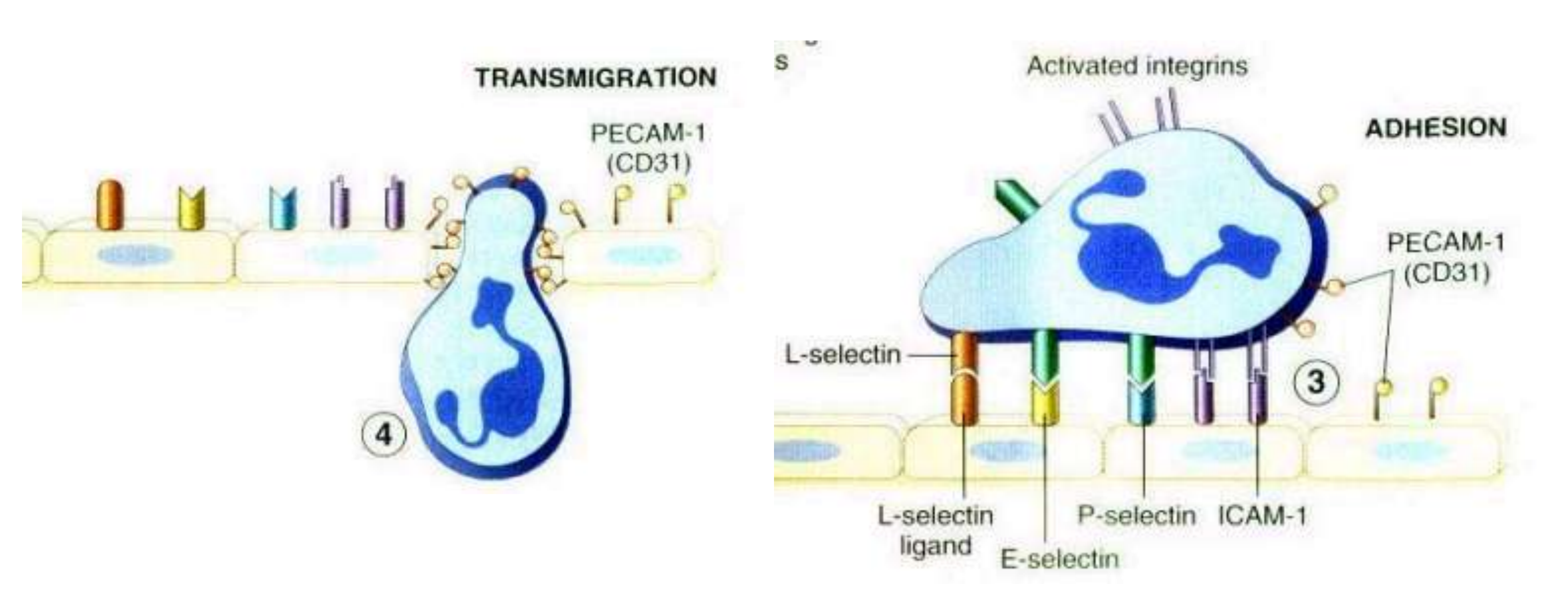
Platelet endothelial cell adhesion molecule – 1 = (PECAM-1)

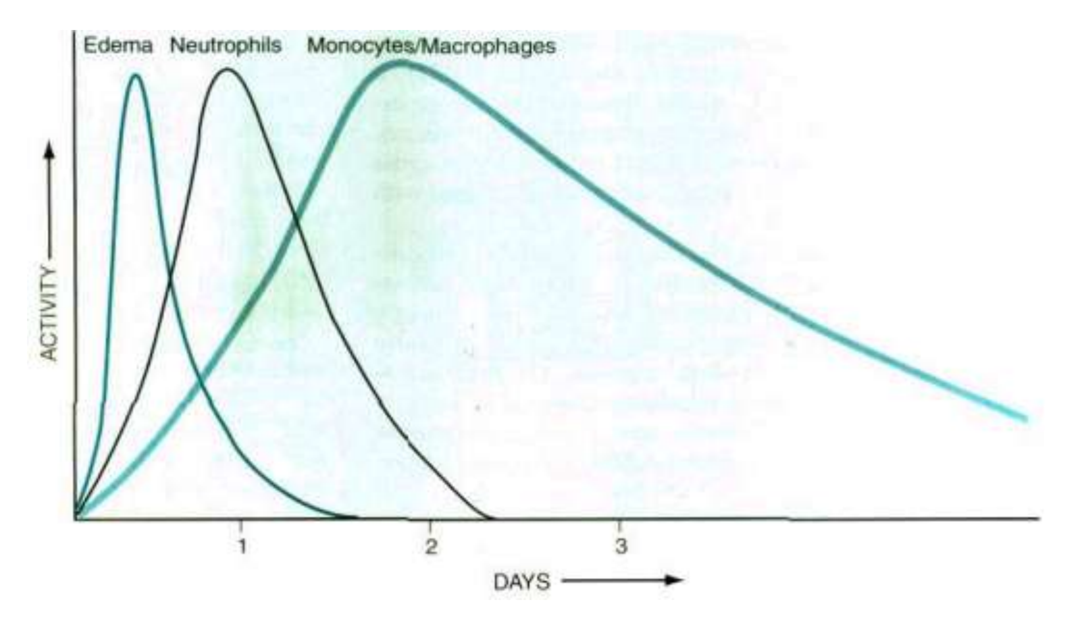
و الذي يدعى CD31 ، وهو من عائلة الغلوبولينات المناعية ويعمل كمستقبل ارتباط خلوي - خلوي.

- بعد عبور الخلايا البطانية تعبر الكريات البيض الغشاء القاعدي بعد حله بإستخدامها **خميرة collagenase**
- تستخدم العدلات و وحيدات النوى و الحمضات و مختلف انواع اللمفاويات مركبات مختلفة (لكنها متداخلة ومتشابهة جزئيا) في عملية التدحرج و الالتصاق.
- إن نوع الكريات البيض المتفاعلة يعتمد على **نوع المحرض** و **أيضا على مرحلة الالتهاب**. و هكذا في معظم حالات الالتهاب الحاد تشترك في ٦ - ٢٤ ساعة الأولى العدلات. وتحل مكانها وحيدات النوى في ٢٤ - ٤٨ ساعة التالية .

و تفسر هذه الانتقائية بشكل أفضل:

- بربطها بإختلاف الوسطاء الكيمياوية في مختلف مراحل الالتهاب ، وبالتالي بظهور وتفعيل مختلف مركبات الالتصاق .
- إضافة لكون العدلات ذات عمر قصير حيث تنتهي بالموت المبرمج خلال ٢٤-٤٨ ساعة بعد مغادرتها التيار الدموي .
- بينما وحيدات النوى أطول عمراً وقد تستمر لفترات طويلة بعد تحولها إلى بالعات كبيرة .





٣ - الجذب الكيمياوي للكريات البيض وتفعيلها Chemotaxis and activation :

- تهاجر الكريات البيض بعد عبورها جدران الأوعية الدموية متجهة نحو بؤرة الأذية منجذبة بتدرج زيادة تراكيز مجموعة من المواد التي تنطلق في بؤرة الأذية والتي تدعى : **(chemotaxis)** .
- و هذه تضم مجموعة كبيرة من المركبات الكيميائية : بعضها داخلي وبعضها خارجي المصدر وتتضمن:

١ **- منتجات جرثومية ذوابة :** وهي على وجه الدقة ببتيدات ذات نهاية من N-formylmethionine

٢ **- مركبات تنتمي إلى نظام المتممة:** و بشكل خاص C5a
٣ **- مركبات من مستقلبات Arachidonic acid (AA) الناتجة عن عمل خميرة lipoxygenase.** وأهمها : leukotriene B4 (LTB4)
٤ **- مركبات الـ cytokines** : ومنها بشكل خاص مجموعة chemokine ومثال عنها (IL-8).

- ترتبط هذه الجاذبات الكيميائية مع مستقبلات خاصة على سطوح الخلايا مما يفعل البروتين الوسيط G
- يفعل البروتين G بدوره خميرة phospholipase C.
- تحلمه خميرة الفوسفو ليباز C الـ phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) الموجودة على السطح الداخلي للأغشية الخلوية وينتج عن ذلك مركبين :

Diacylglycerol (DAG)
Inositol triphosphate (IP3)

- تقوم Diacylglycerol (DAG) بعدد من الوظائف تذكر فيما بعد .
- بينما تقوم Inositol triphosphate (IP3) بزيادة محتوى الكالسيوم داخل الخلية و ذلك :
  - بتحريره من الشبكة الهيولية الباطنة
  - وزيادة إدخاله عبر الغشاء الخلوي.
- إن **زيادة تركيز الكالسيوم** في العصارة الهيولية :

١) يحرض ويساعد في **<u>تقلص الليفات</u>** (actin & myosin monomers) والعناصر داخل الخلية التي تؤدي إلى تغيير شكلها فتظهر للخلية أرجل كاذبة .

٢) **<u>يزيد من عدد مركبات التثبت</u>** على السطوح الخارجية للخلايا (integrin) ، ويزيد من فعالبتها .

- ومن المعروف أن حركة الكريات البيض تتم بدفع أرجل كاذبة تتثبت على العناصر المحيطة ثم تتقلص الكرية لتسحب بقية عناصرها إلى الأمام. فتتحقق حركتها الإنسلالية بين عناصر النسيج.
- و هكذا تتم الحركة إلى <u>جهة التركيز الأعلى</u> للمركبات الجاذبة والتي تفعل عدد أكبر من المستقبلات على غشاء الخلية المواجه لهذا التركيز .

إلى جانب تفعيل الحركة فالجاذبات الكيماوية تحرض داخل الكريات البيض مجموعة من الإستجابات (يدعى مجموعها تفعيل الكرية البيضاء):

<u>تفعيل الكرية البيضاء</u>

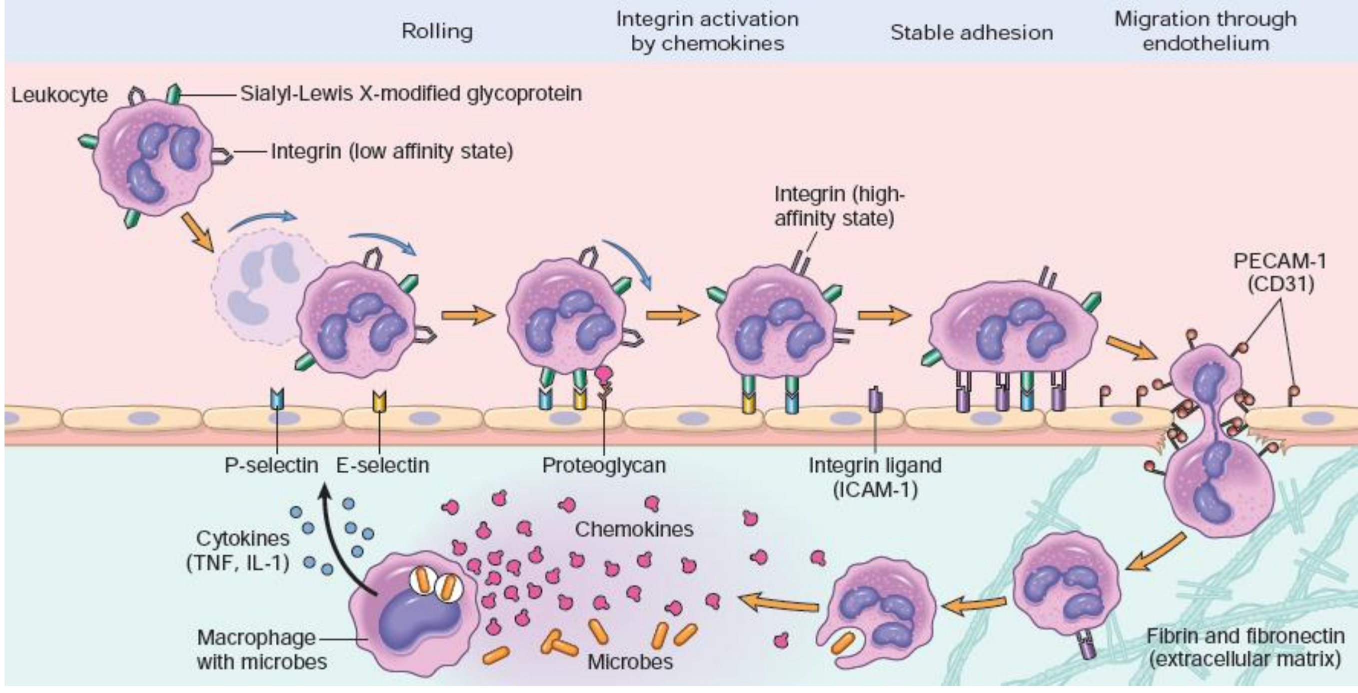
١ - تقوم Diacylglycerol (DAG) بتفعيل Protein kinase C التي تقوم بدورها بـ :

- ✓ إطلاق الحبيبات الهيولية و تحرير محتواها من الخمائر الحالة (lysosomal enzymes)
- ✓ و بنفس الوقت توليد جسيمات الأكسدة (oxidative burst)

٢ - إنتاج مستقلبات (AA) بتأثير Phospholipase A2 التي تفعل من قبل DAG و **<u>بوجود تركيز مرتفع لشوارد الكالسيوم</u>**.

٣ – تعديل مركبات التثبت على الكريات البيض من خلال زيادة أو نقصان تركيز شوارد الكالسيوم و بالتالي زيادة / أو إنقاص عدد هذه المركبات أو بتعديل فعاليتها .

Ligand
(e.g., chemokine)
Receptor
1
Pseudopod
5
Inactive
G protein
Phosphatidylinositol
bisphosphate
(PIP2)
Active
G protein
Assembles intracellular
filaments (actin, myosin)
to permit motility, chemotaxis
Ca++
Phospholipase C
2
Inositol
triphosphate (IP3)
Ca++
3
Diacyl-
glycerol
(DAG)
Endoplasmic
reticulum
Ca++
Protein
phosphorylation
5
Increased number
and affinity of
adhesion molecules
(e.g., integrin)
4
Oxidative
burst
Protein
kinase C
Protein
O2
Ca++
5
Secretory
granule
Phospho-
lipase A2
5
DAG
Secretion/
degranulation
5
Arachidonic acid



٤ - البلعمة وإطلاق حبيبات الخلايا Phagocytosis & Degranulation:

- إن البلعمة و تفعيل الخمائر هما العمليتان الأهم التي من أجلهما تحتشد الكريات البيض في بؤرة الأذية.

للبلعمة **ثلاث مراحل** مختلفة لكنها وثيقة الترابط:

١. تعرف الكريات البيضاء على الجسيمات المطلوب التخلص منها وتثبيتها على سطوح الكريات البيضاء.
٢. بلعمتها بإدخالها عن طريق تكوين حويصلات البلعمة.
٣. قتل وتفكيك المادة المبتلعة.

- يسهل تعرف الكريات البيض بمعظم الجراثيم و تثبيتها على سطوحها مجموعة من بروتينات المصورة تدعى عموماً **opsonins**. حيث ترتبط هذا البروتينات بمركبات مختصة على سطح الجرثوم من جهة ومن ثم ترتبط بمستقبلات خاصة بها على سطوح الكريات البيض من جهة أخرى مما يجعل الجرثوم قريب من أغشية هذه الكريات و تسهل تثبيته على هذه السطوح .

من أهم عناصر هذه المجموعة (opsonins) :

١. IgG وخاصة منه الجزء Fc.
٢. عنصر المتممة C3b وخاصة الشكل الثابت منه C3bi
٣. Collectins وهو lectins المصورة المرتبط مع الكاربوهيدرات. والذي يرتبط مع مركبات السكاكر الداخلة في تركيب جدران الجراثيم .

- إن ارتباط IgG في الكثير من الحالات يكون مسؤولا عن إطلاق و تفعيل عوامل المتممة وبالتالي ترسب C3b على سطوح الأجسام الهدف للبلعمة. لكن العديد من المحفزات (سطوح الجراثيم) يمكن أن تفعل عناصر المتممة مباشرة متجاوزة دور IgG وهو ما يدعى **بالطريق البديل (alternative pathway)**.

إن المستقبلات الموافقة لمجموعة الأبسونينات Opsonins على سطوح الكريات البيض هي :

١. FcR لربط IgG
٢. CR1 , CR2, CR3 لربط عناصر المتممة
٣. C1q لربط الـ Collectins

يحرض إرتباط الكريات البيض مع الجزيئات المؤبسنة على **إطلاق عملية البلعمة** و إرتباط IgG مع مستقبله يفعل عمليات الهضم للمادة المبتلعة داخل الكرية البيضاء.

و لكن ما هي الآلية ؟ ١) تتشكل أولا أرجل كاذبة تحيط بالمادة المثبتة على غشاء الخلية
٢) ثم تنفصل عن الغشاء مشكلة فجوة بلعمة.
٣) تندمج أغشية هذه الفجوة مع أغشية الجسيمات الحالة حيث تختلط الخمائر بالجسم المبتلع.

إن الآليات الكيمياوية لهذه العمليات تتدخل فيها نفس الآليات الكيمياوية لعملية الانجذاب نحو مكان الأذية المذكورة سابقاً

قتل الجرثوم : إن المرحلة الأخيرة من البلعمة هي قتل الجرثوم. ويتم ذلك عموما **بشوارد الأوكسجين الفعال**.

- فتزداد في المرحلة الأولى جسيمات الأكسدة (الحاوية على الاكسجين) ، ويحدث التفاعل التالي (تتواسطه خميرة NADPH oxidase):

$$2O_2 + NADPH \quad 2O_2^- + NADP^+ + H^+$$
$$2O^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$$

و المركب الناتج ذو صفات قاتلة للجراثيم

- **تحوي حبيبات الكريات البيض المعتدلة (Azurophilic granules) خميرة تدعى myeloperoxidase (MPO) تحول H_2O_2 بوجود شوارد Cl إلى HOCl* وهو شاردة شديدة الآكسدة قاتلة للجراثيم**
- ويتم ذلك أيضا من خلال تركيب **NaOCl** الشاردة القادرة على قتل الجراثيم أيضا
- في نهاية التفاعل يتكون الماء وجزيئات الأوكسجين.
- بعد ذلك يتم تفكيك الجرثوم من قبل الجسيمات الحالة المحلمهلة الحامضية.
- إن التفاعلات السابقة **محصورة فقط في حويصلات البلعمة** ولا تنتشر عادة في أجزاء الخلية الأخرى.

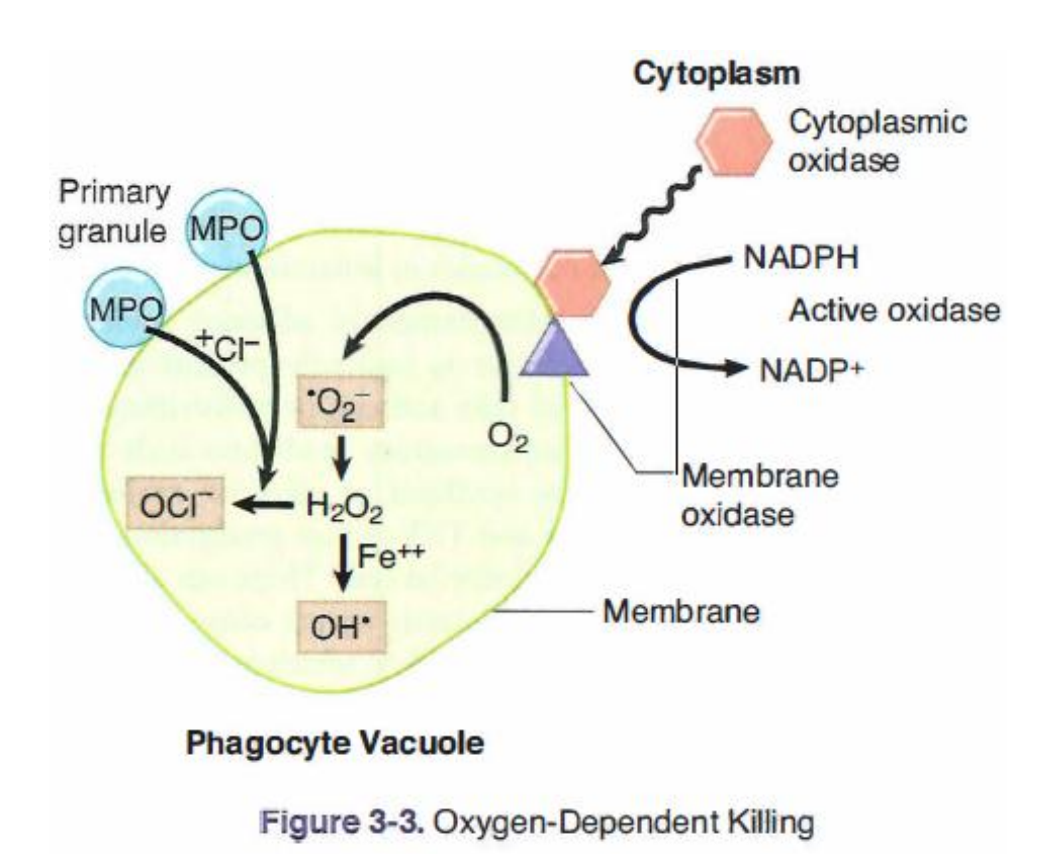


Figure 3-3. Oxygen-Dependent Killing

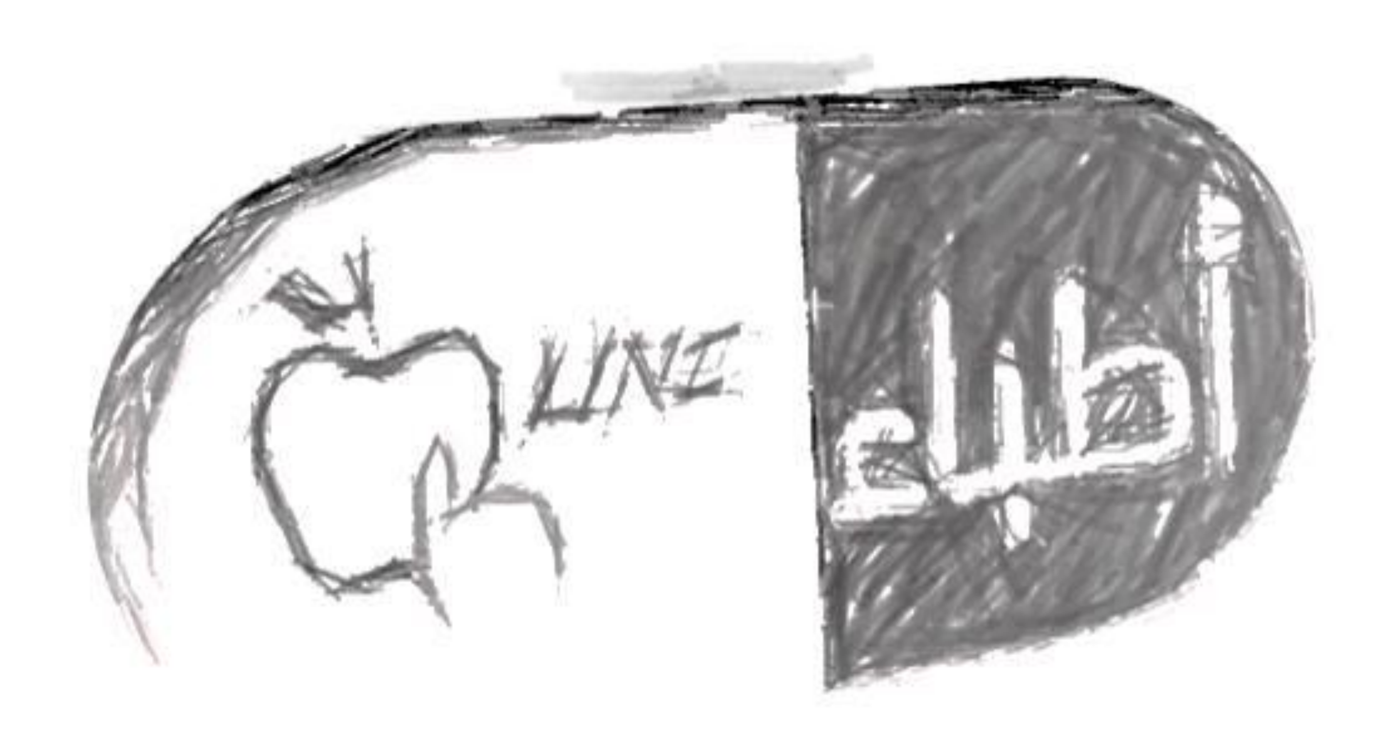
ومن الجدير ذكره أن الكريات البيض قادرة على قتل الجراثيم و غيرها من العوامل الممرضة بغياب جسيمات الأكسدة. وذلك بعدة وسائل أخرى :

١. **بالبروتين القاتل للجراثيم :** بزيادة نفوذيتها (الذي يسبب تفعيل الفوسفوليباز والتي تقوم بـ تجزئة الفوسفوليبيدات الغشائية)

٢. **بالجسيمات الحالة :** التي تفكك سكريات محافظ الجراثيم

٣. **البروتين الضخم الأساسي major basic protein** : المكون الهام للحبيبات المحبة للأيوزين و ذو الخاصة السامة للطفيليات

٤. **مركبات defensins :** ببتيدات قاتلة للجراثيم بإحداث ثقوب في أغشيتها.



الوسطاء الكيمياوية في الإلتهاب
Chemical Mediators of Inflammation

نستعرض فيما يلي الوسطاء الكيمياوية التي توجه الحوادث الوعائية والخلوية في الالتهاب الحاد. ونوجه الضوء حول أهم هذه المركبات و نتوسع في الحديث عنها ، حيث تتميز هذه المركبات بالصفات العامة التالية :

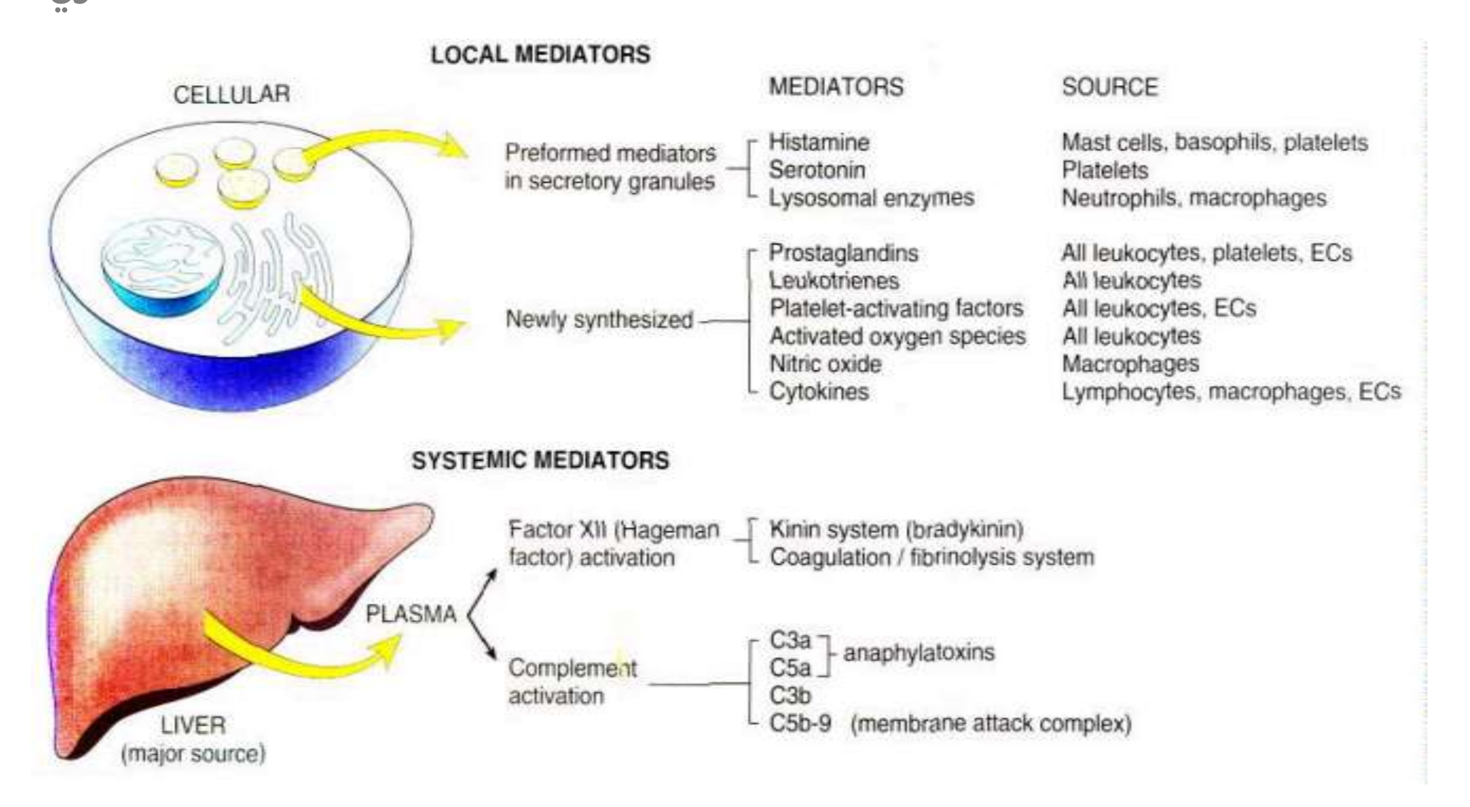
- بعض هذه المركبات تكون **جوالة** و بعضها تطلق **موضعياً** و الجدول التالي يقارن بينها :

المركبات الجوالة	المركبات التي تطلق موضعياً
تكون جوالة في المصورة (تصنع وتطلق من الكبد عموماً)	تطلق موضعياً من قبل الخلايا في مكان الأذية
تتواجد المركبات الجوالة (المتممة، الكينينات، عوامل التجلط) بشكل **طلائع غير فعالة** تحتاج لخميرة شاطرة خاصة لتظهر فعاليتها الحيوية	بعضها يكون **مخزناً** في الخلايا بشكل حبيبات هيولية تطلق عند تفعيلها (كالهستامين من الخلية البدينة). **أو** أنها تركب **مباشرة** و تطلق بعد تحريض الخلية (البروستاغلاندينات)

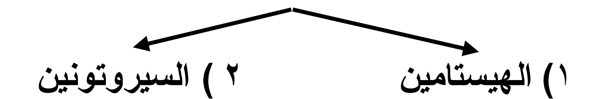
- معظم هذه المركبات يظهر تأثيرها بارتباطها **بمستقبلات خاصة** على الخلايا الهدف. ومع ذلك فلبعضها تأثير خمائري و/أو سمي (البروتياز الحالة ، الاوكسجين الفعال)
- قد يكون هدف هذه الوسائط خلايا أخرى هدفية فتحضرها لتحرر بدورها **مركبات ثانوية فعالة**. و هذه قد تملك نفس تأثير الوسائط الأولية (تضخيم الفعل)، أو تأثير معاكس (معارض ومعدل له).
- قد تكون مؤثرة على نطاق ضيق (الهدف لها وحيدا أو لعدد قليل من الأهداف) أو على نطاق واسع. ويعتمد ذلك على **أية خلايا هي الهدف.**
- يسيطر على مدى و استمرار فعالية الوسطاء بشكل محكم ودقيق :
  1. فمعظمها يفكك بسرعة (مستقلبات AA)
  2. أو تزال فعاليتها ببعض الخمائر (البراديكينينات من قبل kininase)
  3. أو تعدل (الأكسجين الفعال ومثيلاته)
  4. أو تثبط (البروتينات المثبطة لعوامل المتممة).
- السبب الأهم لسرعة لجمها أو تعديلها أن معظم هذه الوسائط الكيمياوية قادرة على إحداث الأذية إن استمر تأثيرها لفترة طويلة أو امتد لمواضع بعيدة .

الوسطاء الكيمياوية في الإلتهاب

- الأمينات الفعالة وعائياً
- الببتيدات العصبية
- بروتياز المصورة
- مستقلبات حمض الخل
- العامل المنشط للصفيحات . PAF
- السيتوكينات
- عامل النخر و الخلوي و الإنترلوكين ١
- الجاذبات الكيماوية
- أوكسيد الأزوت و الجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين
- عناصر الجسيمات الحالة



1 - الأمينات الفعالة وعائياً Vasoactive Amines



١) الهيستامين **٢) السيروتونين**

١) **الهيستامين histamine:** وسيط واسع التواجد في الأنسجة و في الخلايا البدينة ((و خاصةً المجاورة للأوعية)) و مع أنه موجود أيضا في الخلايا الأسسة و الصفيحات الجوالة ، و لكن مخزونه الأساسي في حبيبات الخلايا البدينة ، و يحرر استجابة لعدد من المحرضات :

١. **الأذيات الفيزيائية** كالرضوض و الحرارة
٢. **التفاعلات المناعية** المتضمنة ارتباط الأضداد المناعية IgE مع المستقبلات Fc على الخلايا البدينة.
٣. **عناصر المتممة** C3a, C5a أو مايدعى anaphylatoxins
٤. **البروتينات المحررة للهستامين** والتي تطلقها الكريات البيض
٥. **ببتيدات عصبية** (substance P)
٦. **بعض السيتوكينات** (IL-1 , IL-8)

- يسبب الهستامين **توسعا وعائيا** و هو الوسيط الأساسي في إحداث الطور المباشر لزيادة النفوذية. فيسبب : تقبض في الخلايا البطانية للوريدات ، و فجوات في هيولاها .
- تزال فعاليته سريعا بعد تحريره من قبل خميرة **histaminase**.

٢) السيروتونين Serotonin (5-hydroxytryptamine) :

- وهو وسيط ذو تأثير وعائي
- **مسبق التركيب** يشبه في تأثيراته الهستامين.
- يخزن في **الحبيبات الكثيفة للصفيحات** (مع الهستامين و الأدينوزين ثنائي الفوسفات و الكالسيوم)
- ويحرر خلال **تراص الصفيحات**.

2 - الببتيدات العصبية Neuropeptides

- وهي كالأمينات الوعائية يمكن أن تستهل الإستجابة الالتهابية. وهي ببتدات صغيرة (substance P) :
  1. تتواسط الشعور بالألم .
  2. تنظم التوتر الوعائي .
  3. وتعدل النفوذية الوعائية.
- الألياف العصبية التي تفرز هذه الببتيدات موجودة بشكل كبير وأساسي في **الرئة و السبيل الهضمي** .

3 - بروتياز المصورة Plasma Proteases

- العديد من تأثيرات الالتهاب تتواسطها ثلاث عناصر بلازمية المصدر : الكينيات ومنظومة التخثر والمتممة.
- وجميعها ترتبط بمفعل أساسي هو عامل هيغمان (العامل XII من شلال التخثر)

سؤال : ما هو عامل هيغمان ؟ و ماذا يطرأ عليه ؟؟

- هو بروتين ينتجه الكبد و يدور في المصورة بشكله **غير الفعال** حتى يلامس الكولاجين أو الأغشية القاعدية، أو الصفيحات المفعلة.
- وبمساعدة عامل (hight-molecular-weight kininogen) (إختصارا HMWK) يتحول عامل هيغمان إلى **الشكل الفعال XIIa** مظهرا قسمه الفعال (serine center) والذي يشطر عددا من المركبات البروتينية .
- ينتهي تفعيل منظومة الكينينات بتركيب **البراديكينين** من سليفتها الجوالة في الدم (HMWK).
- وكما الهستامين : - يزيد البراديكينين النفوذية الوعائية
  - ويوسع الشرينات
  - و يقبض العضلات الملساء للقصيبات
  - و يسبب الألم عند حقنه في الجلد.
- تأثير البراديكينين قصير الأمد بسبب تفكيكه السريع من قبل kininases الموجودة في البلازما والنسج.

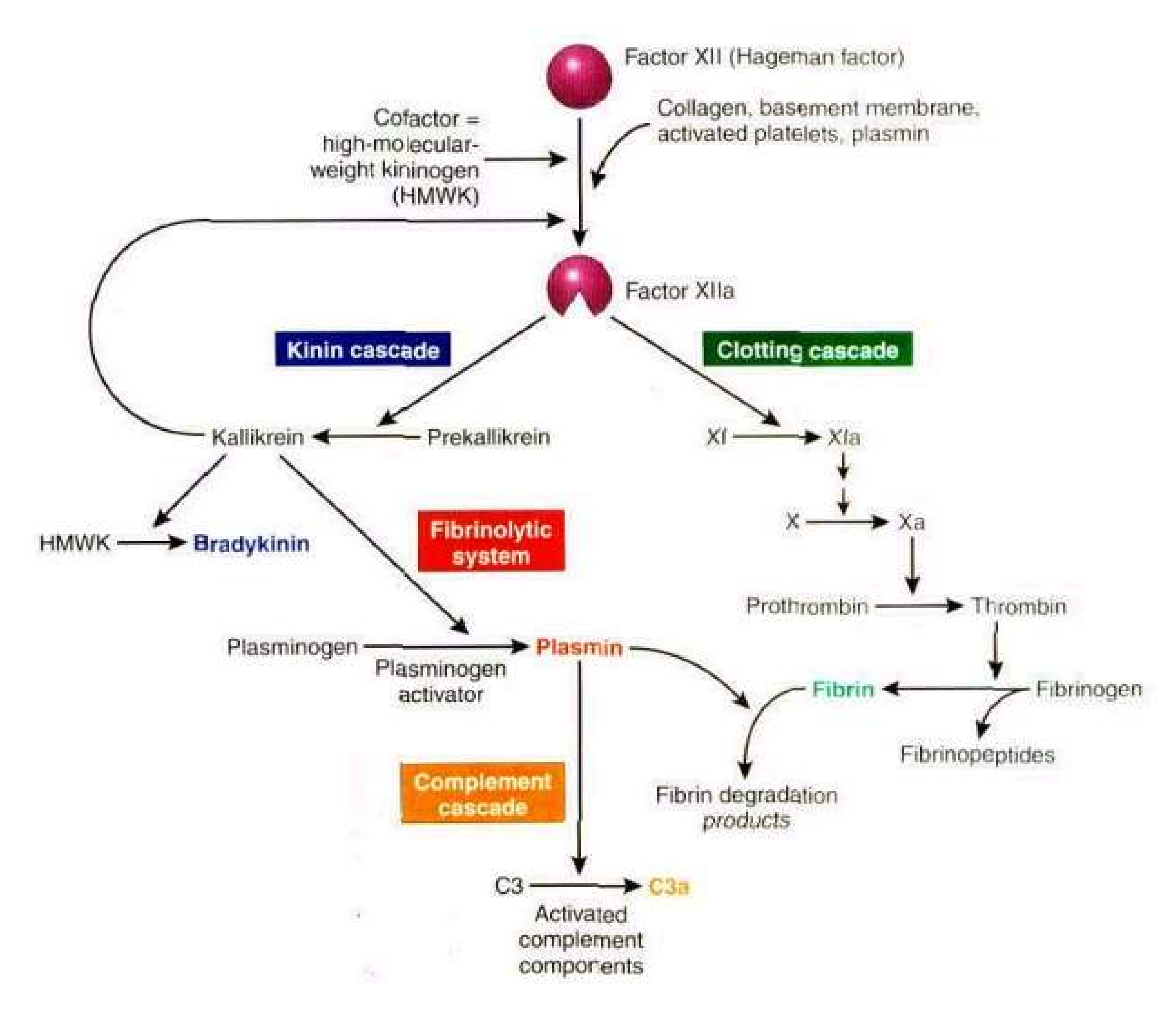
- وتجب الملاحظة أن الـ **kallikrein** (المرحلة الوسيطة في شلال الكينين) هو **منشط قوي** لعامل هيغمان وبذلك يعمل كمضخم للسبيل الداخلي
- إن العامل XIIa في نظام التخثر يتسبب من خلال تفعيل مجموعة من العناصر المتتالية بإطلاق الترومبين والذي يحول الفيبرينوجين إلى فيبرين .

XIIA يتسبب بإطلاق : ((الترومبين)) **الترومبين يحول : الفيبرينوجين ⟵ فيبرين**

- وفي مرحلة من ذلك يتكون **العامل Xa** صاحب التأثير في زيادة النفوذية الوعائية وهجرة الكريات البيض.
- أما **الثرومبين** فيشارك في الالتهاب بـ :
  ١) تسهيل التصاق الكريات البيض على الخلايا البطانية
  ٢) وبإطلاق كمية من ببتيدات الفيبرين الناجمة عن شطر الفيبرينوجين ذات التأثير في زيادة النفوذية الوعائية و الجذب الكيمياوي للكريات البيض.
- و بنفس الوقت الذي يحرض فيه عامل هيغمان **التخثر** يفعل من جهة اخرى **آلية حل الفيبرين** (انتبه : إذاً هناك وظيفتان هنا لعامل هيغمان) .
- وتقوم هذه الخاصية بوظيفة تعديل التخثر بشطر فيبرين الخثرة مسببة حله. وبدون هذه الآلية فإن الفيبرين المترسب في الأوعية الدموية في الأذيات البسيطة (حتى الكيمياوية الحيوية منها) ستؤدي إلى انسداد هذه الأوعية مع مرور الزمن.
- إن **مفعلات البلاسمينوجين** (التي تطلق من الخلايا البطانية و الكريات البيض و بعض الأنسجة الأخرى) و **الكاليكرين** تشطر البلاسمينوجين مطلقة البلاسمين (الخميرة الحالة للبروتين متعددة الفعاليات) والتي :
  ١) تشطر الفيبرين بحيث تنحل الخثرة المتشكلة.
  ٢) تقوم البلاسمين **بشطر C3 وتطلق C3a** والذي يزيد النفوذية الوعائية و يوسع الأوعية .
  ٣) وتقوم البلاسمين **بتفعيل عامل هيغمان** وبالتالي تضخيم الإستجابة بمجموعها.

و المخطط التالي يلخص كل العمليات السابقة





سلسلة المتممة: تتألف من مجموعة من البروتينات الجوالة في المصورة والتي تبدأ بالتفعيل :

- إما من C3 بتأثير عديدات السكاريد المحفظية للجراثيم (السبيل البديل) (طريقة ١)
- أو IgG المرتص (طريقة ٢)
- أو بالطريق المدرسي بتثبيت C1 إلى معقدات الضد - مستضد. (طريقة ٣)

- ينطلق C3a الذي يرتبط مع بروتين جوال يحوله إلى **C3 convertase** الذي يشطر C5 وهكذا تتوالى السلسلة C5 وحتى C9 والمركبات التي تنطلق منها تهاجم الأغشية الخلوية membrane attack complex (MAC) فتحدث ثقوبا في جدران الجراثيم.

- تنطلق بنفس الوقت أثناء شطر عناصر المتممة مركبات ثانوية ذات تأثير في الالتهاب الحاد .

سؤال : ماذا بعد ذلك ؟

✓ تحرض C3a, C5a (anaphylaxins) الخلايا البدينة على إطلاق الهستامين.
✓ وتفعل C5a استقلاب AA بطريق **lipoxygenase** في العدلات ووحيدات النوى مسببة اطلاق وسائط التهابية أخرى.
✓ تفعل C5a الكريات البيض وتزيد من فعالية **Integrins** لديها. وبذلك تزيد من قدرتها على الالتصاق على الخلايا البطانية، وهي أيضا ذات تأثير جاذب شديد للمفصصات عموما ولوحيدات النوى.

✓ بإرتباط C3b و C3bi بسطوح الجراثيم تعمل كـ **opsonins** فتسهل التصاق الجراثيم على سطوح البالعات وتسهل البلعمة.

إذاً : ماذا نستخلص ؟؟

نستخلص التالي في مجال plasma proteases :

١. يستهل عامل هاغمان المفعل أربعة منظومات ذات تأثير في الالتهاب:

a) **منظومة الكينين :** وما ينتج عنها من كينينات فعالة وعائيا
b) **منظومة التخثر :** بما في ذلك تفعيل الثرومبين والعامل X وهي ذات فعالية التهابية
c) **منظومة حل الفيبرين :** بما في ذلك البلازمين والثرومبين المفكك.
d) **منظومة المتممة :** مطلقة (عوامل التأق anaphylaxins) وأهمها C3a, C5a

٢. إن pradykinin , C3a , C5a من أعظم الوسطاء ذات الفعل في زيادة النفوذية الوعائية.

٣. إن C5a من الوسائط الكيمياوية الجاذبة القوية.

٤. للثرومبين تأثير واضح في العديد من الخلايا (التصاق الكريات البيض، النفوذية الوعائية والجذب الكيمياوي)

٥. العديد من العناصر المنطلقة (الكاليكرين والبلازمين) **قادرة بشكل راجع على تفعيل عامل هيغمان وبالتالي تضخيم التفاعل.**

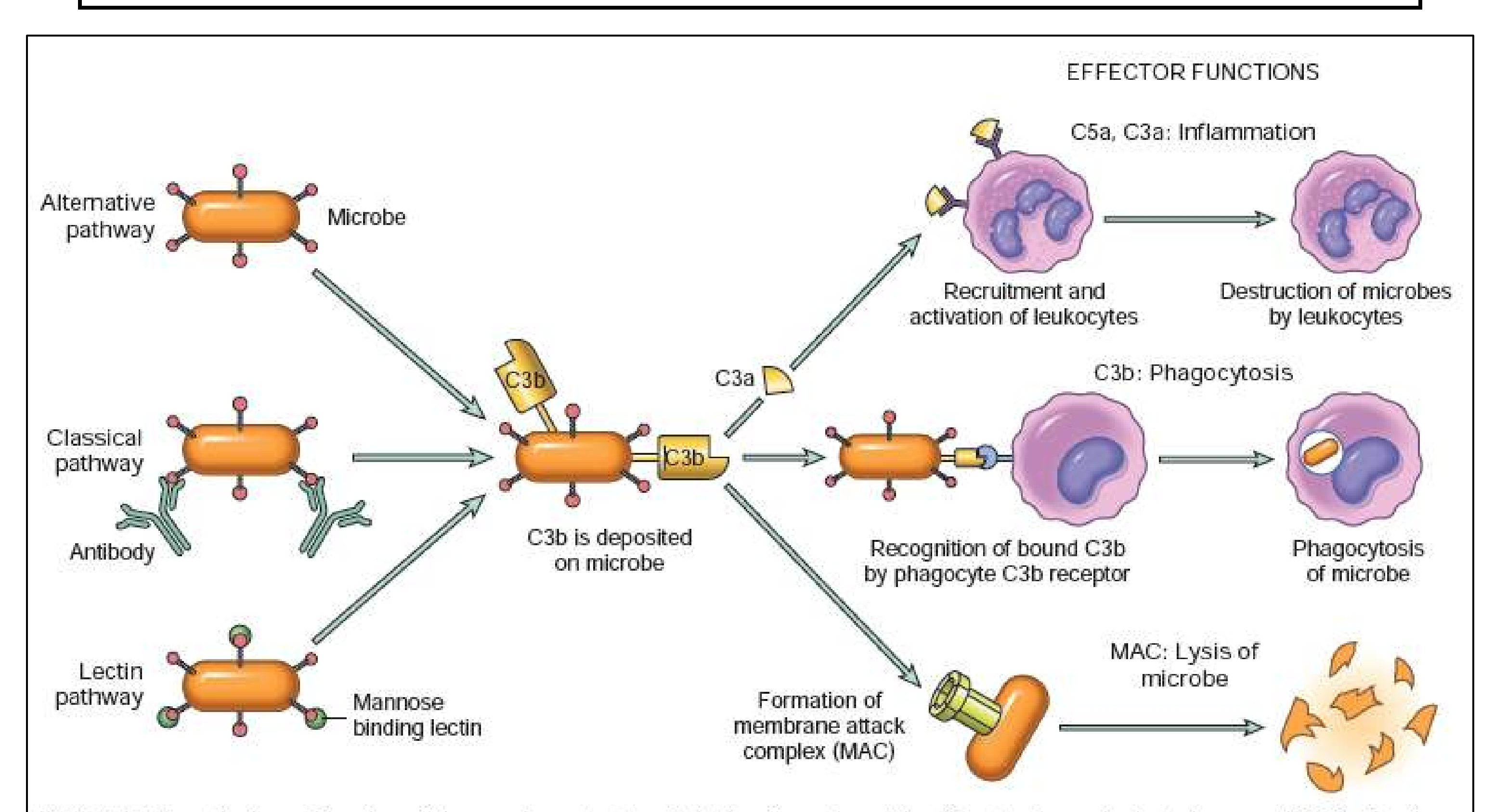
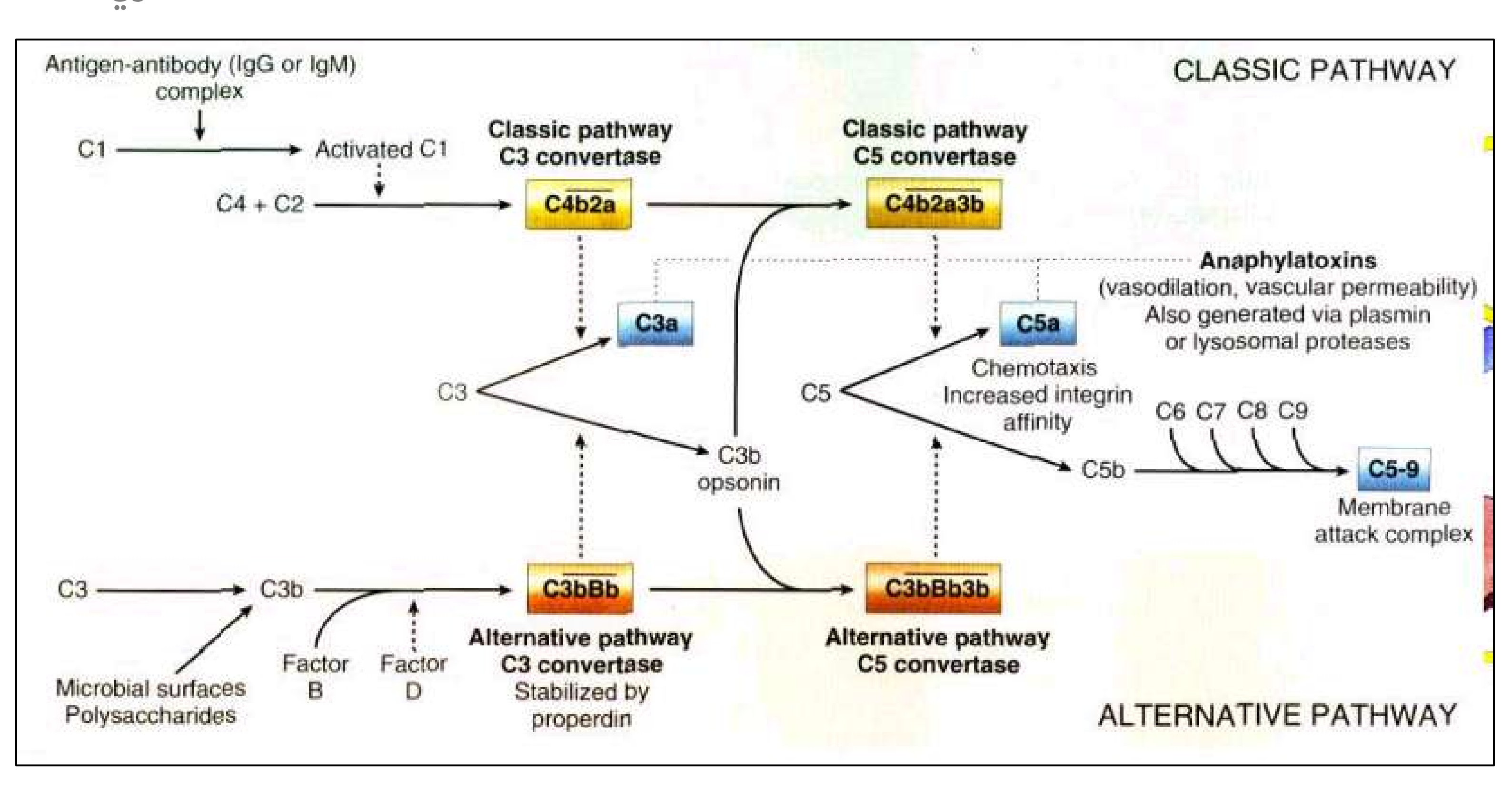


Figure 3-12 The activation and functions of the complement system. Activation of complement by different pathways leads to cleavage of C3. The functions of the complement system are mediated by breakdown products of C3 and other complement proteins, and by the membrane attack complex (MAC).

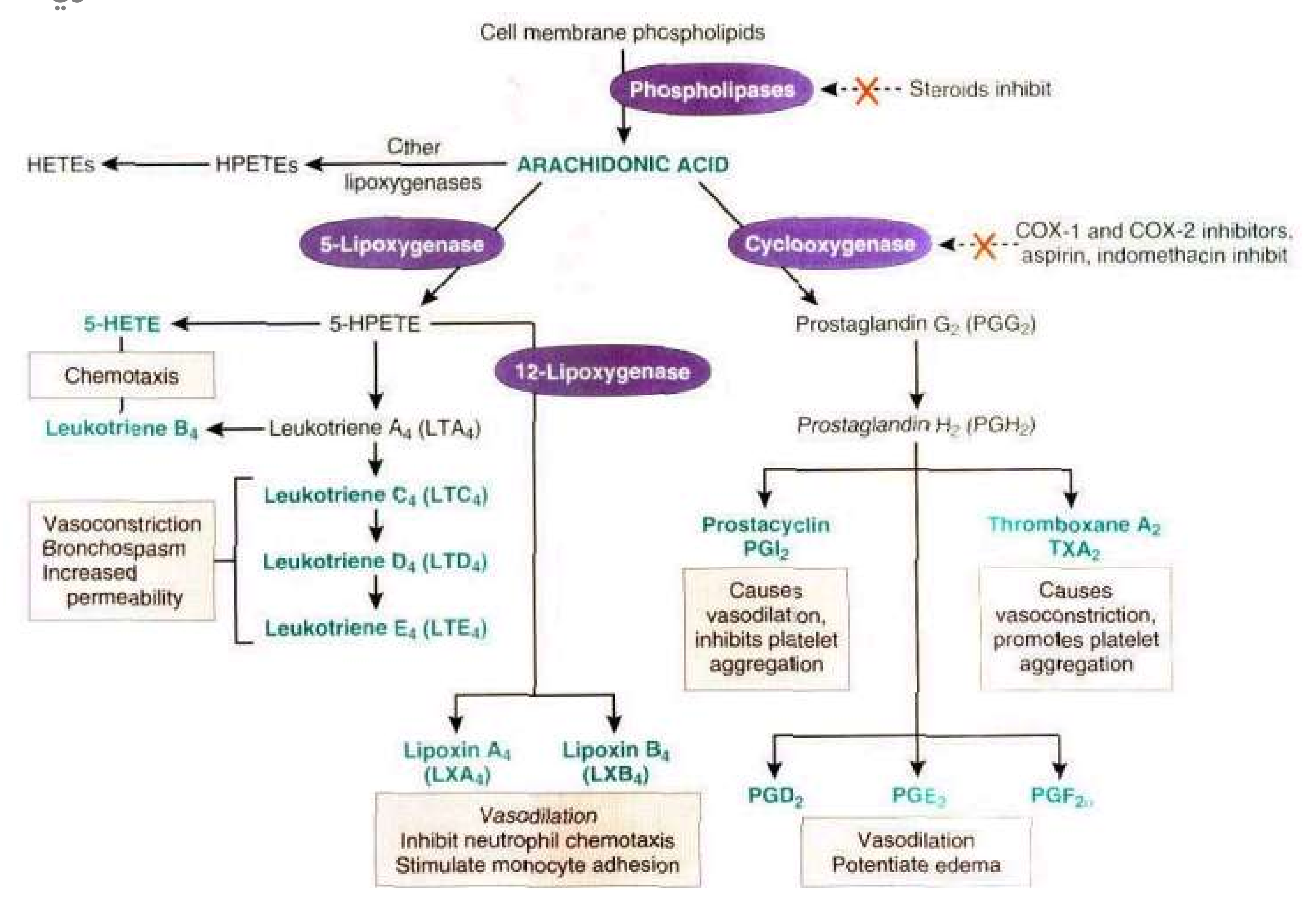


4 - مستقلبات حمض النخل Arachidonic Acid Metabolites

(Prostaglandins, Leukotrienes and Lipoxins)

- تؤثر مستقلبات AA في العديد من الحوادث البيولوجية. بما في ذلك الالتهاب والتوازن الدموي. ويمكن اعتبارها لذلك هرمونات قصيرة مدة التأثير والذي يكون موضعيا في مكان انتاجها.وتتفكك ذاتيا أو من قبل بعض الخمائر.
- ويتواجد هذا الحمض في العضوية كجزء من الفوسفوليبيدات الداخلة في تركيب الأغشية الخلوية. ويتحرر من أماكنه بفعل **phospholipase** داخل الخلايا والتي تحرضها عوامل ميكانيكية أو كيمياوية أو فيزيائية أو من قبل وسائط الالتهاب وفي مقدمتها C5a.
- ويسير استقلاب AA بعد ذلك بأحد اتجاهين :
  - بتواسطة خميرة cyclooxygenase وينتج عنه : ← **Prostsglandins** ، **Thromboxanes**
- بتواسطة خميرة lipoxygenase وينتج عنه : ← **Leukotienes** ، **Lipoxins**

و تقوم هذه المركبات بتأثيرات مختلفة مذكورة في المخطط التالي



سنتحدث أولاً عن خميرة cyclooxygenase :

بتواسط خميرة cyclooxygenase فإن استقلاب AA ينتج عنه :

1. prostsglandins ((PGE2, PGD2, PGF2alpha, PGI2(prostacyclin))
2. thromboxanes A2 (TXA2)

وينتج كل مركب من تأثير خميرة خاصة قد تتواجد في بعض الخلايا دون غيرها .

- تحوي الصفيحات thromboxane synthase والذي ينتج عن فعلها TXA2 شديد الفعالية في تلازن الصفيحات والتقبض الوعائي.
- تحوي الخلايا البطانية خميرة prostacyckin syntase والتي تنتج PGI2 الموسع الوعائي والمثبط لتلازن الصفيحات.
- تركب وتطلق الخلية البدينة كمية كبيرة من PGD2 ذو التأثير الموسع للأوعية.

الآن سنتحدث عن خميرة lipoxygenase :

- بتواسط خميرة lipoxygenase ينتج مركبات :

١. **Leukotrien A4** : والذي يتحول إلى LTB4(جاذب للكريات البيض) أو إلى LTC4 والذي يمكن أن يتحول إلى LTD4 والذي يتحول إلى LTE4 (وهي جميعا **مقبضة للاوعية** ، **مقبضة للقصبات** و **تزيد النفوذية الوعائية**) .

- وتتميز هذه المركبات بإمكانية تبادلها بين الخلايا المتجاورة ⟵ يمكن للخلية التي لا يتكون فيها أحد هذه المركبات لعدم امتلاكها الخميرة المناسبة أن تحصل عليه من الخلايا المجاورة.

٢. و الليبوكسينات Lipoxins مثال على التركيب الكيمياوي المتبادل بين الخلايا:
حيث تنتج الصفيحات LipoxinA4, LipoxinB4 (LXA4, LAB4) بدءا من LTA4 التي تأخذه **من الكريات البيضاء العدلة.**

- و الليبوكسينات مجموعة من المركبات لبعضها تأثير داعم للالتهاب و لبعضها تاثير مثبط له .
مثال : نجد أن LXA4 يسبب توسع وعائي و يعارض تأثير LTA4 المقبض للأوعية ، و من جانب أخر يثبط الجذب الكيماوي للكريات البيض العدلة و يحرض التصاق وحيدات النوى
- إن العلاقة المتعاكسة في تركيب الليبوكسينات و الليكوترينات تجعل من **الليبوكسينات نواتج استقلاب نهائية لليكوترينات** و ذات تأثير لاجم و منظم لفعاليتها .

- و ما يؤكد الدور المركزي للإكوزانوئيدات في آليات الالتهاب هو فعالية بعض المركبات الدوائية الحاصرة لها ، حيث يستفاد من بعض المركبات الدوائية و التي تمنع أو تحصر بعض الخمائر وبالتالي تمنع بعض مستقلبات AA من التكون في التداخل في مراحل وآليات الالتهاب :

١. حمض الصفصاف (الساليسيليك أسيد أو الأسبرين) ومعظم مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية (الإيبوبروفين) تثبط خط الإنتاج المرتبط مع خميرة cyclooxygenase (COX) ((أي توقف وبدرجة كبيرة خميرة cyclooxygenase)) ، و بالتالي كامل إنتاج البروستاغلاندين (و من هنا دورها في علاج الألم و الحرارة). و الخميرة السابقة لها نوعين COX1 , COX2 ، و تملك مخاطية المعدة الشكل الأول فقط من الخميرة و التي تنتج بروستاغلاندينات تقي مخاطية المعدة من أذية مفرز المعدة الحامضي ، و استخدام الأسبرين يحرم مخاطية المعدة من هذه الحماية ما يؤهب لحدوث القرحة الهضمية ، و حاليا يتوافر تجارياً مضادات الالتهاب الانتقائية الحاصرة فقط لـ COX2 .

٢. إن مثبطات COX لا تؤثر مطلقا على lipoxygenase بل على العكس فهذه الأدوية تزيد مركبات استقلابها مع تثبيط هذه الأخيرة لتوفر مادة أولية لها بكميات أكبر .

٣. إن مضادات الالتهاب الستيروئيدية (القشرية) أشد فعالية في معاكسة الالتهاب و ذلك لتأثيرها المثبط لعمل phospholipase A2 وبالتالي توقف المادة الأولية لكلا الخميرتين .

5- العامل المنشط للصفيحات Platlate-Activating Factor (PAF)

- أخذ تسميته من قدرته على تلزين الصفيحات و إطلاقها لحبيباتها.
- يشتق من الفوسفوليبيدات الغشائية و تركيبه هو : (acytyl glycerol ether phosphocholine) .
- يتميز بطيف واسع من التأثيرات الالتهابية.
- أهم من تصنعه من أغشيتها بفعل خميرة Phospholipase A2 كل من :
  - العدلات
  - وحيدات النوى
  - الأسسة
  - الصفيحات
  - الخلايا البطانية.
- يؤثر على الخلايا الهدف مباشرة من خلال الارتباط بمستقبل خلوي (G-protein) .
- وإضافة لتفعيله الصفيحات ، يقوم هذا الوسيط بـ :
  - **توسيع الأوعية :** و يفوق تأثيره تأثير الهيستامين (١٠٠ــ١٠٠٠٠٠) مرة في التوسع الوعائي و زيادة النفوذية .
  - **و يحرض العديد من آليات الالتهاب** بما في ذلك تعزيز التصاق الكريات البيض (بتعديل الانتيغرين) و يعزز جذبها و تحرير حبيباتها .
  - **و يحرض تركيب الوسطاء الأخرى** و الإيكوزونوئيدات بشكل خاص .

6- السيتوكينات Cytokines

- عديدات ببتيد تنتجها العديد من الخلايا و بشكل رئيسي للمفاويات و البالعات الكبيرة المفعلة . وتنظم من خلالها شكل ونوع الالتهاب.
- من هذه المركبات: **colony-stimulating factors** التي توجه تكاثر ونمو الخلايا الجذعية في نقي العظام.
  و منها العديد من أنواع growth Factors و interleukins و chemokinse التي تحرض الإلتصاق و توجه حركة الكريات البيض.
- تطلق السيتوكينات في سياق الحدثيات الإلتهابية والمناعية وذلك ضمن نظام محكم.
- العديد من أنواع الخلايا تطلق العديد من السيتوكينات ، وتتأثر الخلايا المختلفة بشكل مختلف بالسيتوكين الواحد ، كما أن السيتوكينات المختلفة قد يكون لها نفس التأثير.
- تؤثر السيتوكينات على الخلايا التي أنتجتها وعلى الخلايا الأخرى. ويكون تأثيرها من خلال إرتباطها بمستقبلات خاصة .

تتوضع السيتوكينات وبشكل غير دقيق في خمس مجموعات تبعاً للخلايا الهدف:

١. السيتوكينات التي تنظم عمل اللمفاويات (تفعيل، نمو، تمايز) : (IL-2, transforming growth factor)
٢. السيتوكينات التي تتداخل في المناعة الفطرية : (TNF, IL-1).
٣. السيتوكينات التي تفعل الخلايا الالتهابية (خاصة البالعات الكبيرة) : (interferon-gama, IL-12)
٤. السيتوكينات التي تعمل كوسائط جذب وتفعيل لمختلف الكريات البيض
٥. السيتوكينات التي تنشط توليد العناصر الدموية : Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) و IL-3

7 - عامل النخر الخلوي و الإنتركولين 1 Interlukin 1 & Tumor Necrosis Factor

- يركب ويطلق هذان العاملان من قبل البالعات الكبيرة عند تعرضها لمثيرات (الذيفانات الداخلية للجراثيم ، المعقدات المناعية، السموم ، الرضوض الفيزيائية ، وسائط التهابية).
- لهما مجموعة من التأثيرات العامة في الالتهاب الحاد (الحمى ، النعاس ، تنشيط تركيب البروتينات في الكبد ، تراجع الإستقلاب /القمه/، تحرير العدلات إلى التيار الدموي ، تركيب وإطلاق الهرمونات الكورتيكوستيروئيدية)
- يؤثران على الخلايا البطانية :

١. بزيادة إظهار مستقبلات الإلتصاق
٢. و إطلاق المزيد من السيتوكينات وعامل النمو
٣. و تحرير المزيد من مركبات الإيكوزانوميد وأكسيد الآزوت (NO)
٤. و زيادة تكوين الخثار .

- كما تقوم بتفعيل مصورات الليف مما يزيد من انقسامها ونشاطها في تركيب المزيد من عناصر السدى.
- يزيد TNF من تفعيل و إلتصاق المفصصات العدلة ، و يقوم بتأثيرات خافضة للضغط .

8 – الجاذبات الكيمياوية Chemochines

هي عائلة من البروتينات صغيرة الوزن (٨ – ١٠ كيلو دالتن) ، و تعمل مبدئياً كمفعلات و جاذبات للكريات البيض ، والصفة المشتركة بينها هي استقلاليتها في دعوة نوع خاص من الكريات البيض إلى بؤرة الالتهاب (العدلات ، اللايوزينيات ، اللمفاويات) .

- تستطيع تحريض توليد عناصر الدم في نقي العظام .
- كما تقوم بـ استدعاء و تفعيل العناصر السدوية (مصورات الليف و الألياف العضلية الملساء) .
- و عدد منها يستطيع الارتباط مع عناصر السدى غير الخلوي ، و بذلك يعزز ممال التركيز الموجه لهجرة الكريات البيض .

و تقوم هذه المركبات بتأثيرها على الخلايا من خلال ارتباطها بمستقبلاتها المزوج (المقرن) G-protein . و من مستقبلاتها الهامة **(CXCR4 , CCR5)** التي تعمل كمستقبلات مساعدة (داعمة) لارتباط و دخول (HIV) إلى اللمفاويات .

هناك ٤ نماذج رئيسة لهذه المركبات تتمايز فيما بينها من جهة فعاليتها الحيوية و هي تصنف بحسب مكان توضع ثمالة السيستيئين . و المجموعتان الأهم (الأكبر) بينها :

- **CXC :** حيث يتوضع حمض أميني واحد مجاوراً السيستيئين . و تعمل هذه المجموعة بشكل أساسي على العدلات ، **و يعتبر IL-8 الممثل لهذه المجموعة** ، حيث ينتج بشكل رئيسي من قبل البالعات الكبيرة و الخلايا البطانية و مصورات الليف المفعلة بتأثير IL-1 و TNF .

- **CC :** و يتوضع فيها السيستيئين مباشرةً ، و من هذه المجموعة :
  - Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)
  - Macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α)

    و كلاهما جاذب لوحيدات النوى .
  - Regulated on activation normal T expressed and secreted (RANTES)

    الجاذب للتائيات الذاكرة + CD4 + وحيدات النوى .
  - Eotaxin الجاذب للأيوزينيات .

9 – اوكسيد الآزوت والجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين
Nitric oxide and Oxygen-derived free radicals

- **اوكسيد الآزوت NO :**
  - هو جذر حر غازي منحل قصير العمر ، ينتج في خلايا مختلفة .
  - و هو قادر على أن يتداخل في عدد مذهل من الوظائف

    مثال : في الجملة العصبية المركزية : ينظم النقل العصبي . و تستعمله البالعات الكبيرة كمستقلب خلوي سمي لقتل الجراثيم و الخلايا الورمية .
  - عندما تنتجه الخلايا البطانية (حيث أطلق عليه أساسا تسمية Endothelium derived relaxation factor (EDRF)) يفعل خميرة Guanylate cyclase في الالياف العضلية الملساء لجدران هذه

الأوعية مما يرفع من محتوى cyclic guanosine monophosphate (cGMP) مما يؤدي لاسترخاء هذه الألياف (توسع وعائي) .

و بما ان نصف عمر هذا الجذر لا يتجاوز الثواني فإن كل تأثيراه تقتصر على الخلايا المجاورة لمكان اطلاقه . و إن هذه التأثير يعتمد بشكل كبير على مقدار توليده .

يتنج NO من L-arginine و المركبات الأوكسيجينية و NADPH و ذلك بفعل **خميرة (NOS) Nitric Oxide Synthase**.

و لهذه الخميرة ثلاث مماكبات تتوزع في الأنسجة و يعتمد عملها على (((**وجود شوارد الكالسيوم**))) :

- **الشكل الأول nNOS**: تتمثل في الخميرة النيرونات و يعتمد تفعيلها على ارتفاع تركيز ++Ca داخل الخلايا .
- **الشكل الثاني iNOS** (قابلة للتحريض) : و مثالها يتظاهر في العديد من الخلايا (الكبدية و القلبية و ظهارة الطرق التنفسية) ، **و لا تعتمد في عملها على تركيز شوارد الكالسيوم** . و هذا الشكل يشاهد في سياق الالتهاب في الخلايا البطانية و الخلايا العضلية الملساء و البالعات الكبيرة ، و تطلق بتأثير العديد من السيتوكينات و الوسطاء الاكثر ملاحظة IL-1 و TNF و interferon-γ و lipopolysaccharide (مركب غشائي في جدر الجراثيم سلبية الغرام) .
- **الشكل الثالث eNOS** : و هي موجودة (و لا تقتصر على) في الخلايا البطانية و تعتمد فعاليتها على زيادة تركيز شوارد الكالسيوم .

إنتبه : الشكل الثاني فقط لا يعتمد على تركيز ++Ca

تتداخل NO بمراحل متعددة من الالتهاب منها :

١. ارتخاء الألياف العضلية الملساء لجدر الأوعية (التوسع الوعائي) .
٢. معاكسة كل مراحل تفعيل الصفيحات (الالتصاق ، التلازن ، إطلاق الحبيبات) .
٣. إنقاص استدعاء الكريات البيض إلى بؤرة الالتهاب .
٤. استعمالها كقاتل جرثومي في البالعات الكبيرة .

- **الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين :**

- تركب خلال تفاعلات أكسدة NADPH
- تطلق من العدلات و البالعات الكبيرة بعد تفعيلها من قبل عوامل Chemotactic و المعقدات المناعية و عمليات البلعمة الخلوية،**والمؤكسد المثالي (O_2^-) يتحول فيما بعد إلى H_2O_2 أو OH أو مشتق ثانوي لـ NO**
- و مع المستويات المنخفضة هذه المركبات الفاعلة للأوكسجين يمكن أن تزيد من الكيموكينات و السيتوكينات و ظهور مركب الالتصاق و بذلك **تضخم شلال وسطاء الالتهاب** . و مع المستويات الأعلى تتداخل هذه المركبات قصيرة العمر في العديد من أشكال الأذية الخلوية و منها :

١. أذية الخلايا البطانية مع تكون الخثار و زيادة النفوذية .
٢. تفعيل البروتياز و تثبيطمضادات هذه الخميرة .
٣. أذية مباشرة لخلايا أخرى (الخلايا الورمية و الكريات الحمر و الخلايا البارانشيمية) .

و لحسن الحظ فالعديد من الآليات المضادة للأكسدة (كاتالاز ، ديسموتاز الأكاسيد الفائقة ، الغلوتاثيون) تتواجد في النسج و المصورة لتحد من سمية هذه المركبات .

10 – عناصر الجسيمات الحالة Lysosomal Constituents

تحوي حبيبات الجسيمات الحالة للعدلات و وحيدات النوى العديد من المركبات التي تستطيع التواسط في الالتهاب الحاد .

هذه المركبات :

- يمكن أن تنطلق بعد تلف هذه الخلايا
- أو بتسربها أثناء تكون حويصلات البلعمة
- أو عند فشل بلعمة الأجسام ذات السطوح الواسعة أو غير القابلة للهضم .

بينما نجد أن البروتياز الحامضة تناسب فعاليتها الأوساط ذات ال PH الحامضية (فقط في جسيمات البلعمة الحالة) ، فإن خمائر البروتياز المعتدلة و التي تضم Elastase و Collagenase و Cathepsin **تستطيع العمل في السدى خارج الخلوي** و تتسبب بـ :

١ - تخريب و تشويه الأنسجة من خلال : تفكيك الإيلاستين و الكولاجين و الأغشية القاعدية و غير ذلك من بروتينات السدى .

٢ - كما تستطيع شطر C3 و C5 بشكل مباشر و توليد عوامل التأق C3a و C5a .

٣ - و تحرض توليد ببتيدات مماثلة للبراديكينين من الكينينوجين .

و هكذا إن كانت الرشاحة الأولية من الكريات البيض مفرطة فإنها تتسبب بزيادة مفرطة في النفوذية الوعائية و أذية للنسيج ، و هذه التأثيرات تحاصر من قبل العديد من مضادات البروتياز الموجودة في المصورة و السدى .

و من هذه العوامل :

- **α_2-macroglobulin** الموجودة في المصورة .
- و كذلك الشكل الأساسي لمضادات البروتياز **α_2-antitrypsin** و التي تعتبر المثبط الأعظم لخميرة العدلات Elastase .

و عوز هذه العوامل يجعل تفعيل البروتياز مستمراً و بالتالي تخريب كامل البنية النسيجية في بؤر تراكم الكريات البيض، ففي الرئة على سبيل المثال عوز هذه المثبطات يسبب **انتفاخ رئة شديد** .





أذية النسج الناجمة عن الالتهاب
Inflammation-Induced Tissue Injury

- مما سبق نستنتج وجود العديد من الآليات التي تعدل وتنهي الإرتكاس الالتهابي.
ففعالية الليكوترينات تعدلها وتبطلها الليبوكسينات (leukotrienes # lipoxins) .

- لكن درجة مختلفة من أذية الأنسجة ترافق دائما الإستجابة الإلتهابية :
فالهضم الخمائري لا يحدث فقط داخل الجسيمات الحالة للخلايا البالعة بل قد تتحرر بعضها خارج الخلايا لتهضم بعض مكونات النسيج ، و يحدث ذلك عندما :
  - تتحرر حبيبات الكريات البيض قبل التقائها بحويصلات البلعمة .
  - وأثناء محاولة الخلايا البالعة بلعمة سطوح منبسطة واسعة (فشل البلعمة) .
  - أو لطبيعة المادة القادرة على حل شحوم الأغشية (بلورات البولة في النقرس).
  - و كذلك إطلاق الكريات البيض المفعلة لشوارد الأكسجين الفعالة ومستقلبات AA القادرة على إحداث أذية مباشرة للخلايا البطانية والنسج.

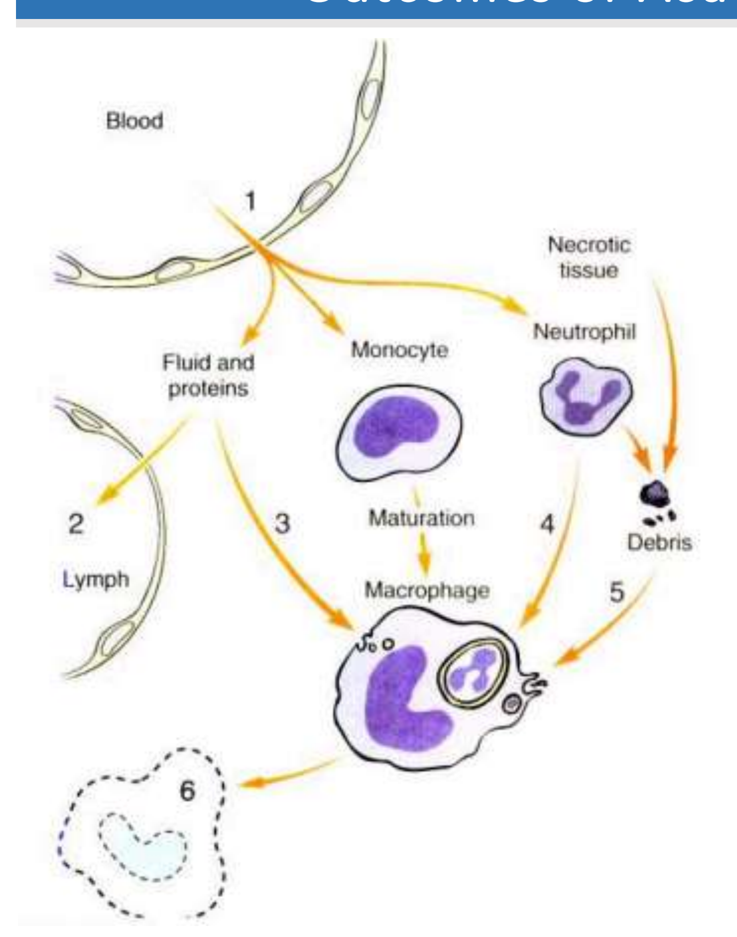
- وفي الواقع فإن العديد من أذيات الأنسجة الناجمة عن الكريات البيض المقاومة و المفعلة بشكل مفرط تشكل أساس العديد من الأمراض ، بما في ذلك التهاب المفاصل الثواني وبعض أشكال الأمراض المزمنة للرئة.

نهاية الالتهاب الحاد
Outcomes of Acute Inflammation

يتعلق ذلك:

١. بطبيعة وشدة الأذية
٢. وبمكان ونوع النسيج المصاب

ومقدرة العضوية على الإستجابة تجاه الأذية.



و يمكن أن ينتهي الالتهاب الحاد كما يلي:

- **الإمتصاص Resolution:** عندما تكون الأذية محدودة أو مدة التأثير قصيرة ، ويرافق ذلك أذية محدودة جدا ← يكون النسيج قادرا أن يعوض أي خلايا أذيتها غير عكوسة.

و هكذا يعود النسيج إلى ما كان عليه قبل الأذية تماما، فتزال كل الوسطاء الكيمياوية وتعود النفوذية الوعائية إلى طبيعتها ، و كذلك تنحل المفصصات العدلة (بالموت المبرمج) وتزال مع الأنسجة المتخربة من قبل البالعات الكبيرة التي تغادر المنطقة مع السوائل والبروتينات المتراكمة في النسيج الخلالي من خلال الأوعية اللمفاوية.

- **التندب أو التليف Scarring or Fibrosis:**
  - و يحدث عند تنخر كمية هامة من النسيج .
  - أو عندما لا يكون النسيج قادرا على التجدد.
  - وعندما تكون كمية البروتينات المتسربة من المصورة كبيرة جدا ولا تستطيع العضوية إزالتها بالكامل فتتعضى بنمو النسيج الضام عليها.
  - بتحلل كمية كبيرة من النسج والكريات البيض يتكون (الخراج) وإذا بقي محتواه محاطا بالأنسجة فإن نهايته التليف قطعا وتكون ندبة.

- **التطور إلى التهاب مزمن Progression to chronic inflammation:**

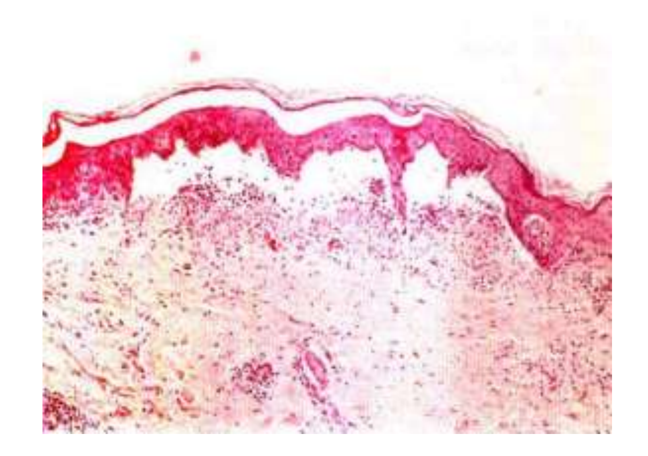
يمكن أن يتطور الالتهاب المزمن من التهاب حاد . ويحدث ذلك عندما تستمر الأذية بشكل خفيف ولا تستطيع آليات الالتهاب القضاء عليها. ويرافق ذلك عمل آليات الترميم وتكون النسيج الضام (التليف).

الأشكال المورفولوجية للالتهاب الحاد
Morphologic Patterns Of Acute Infl.

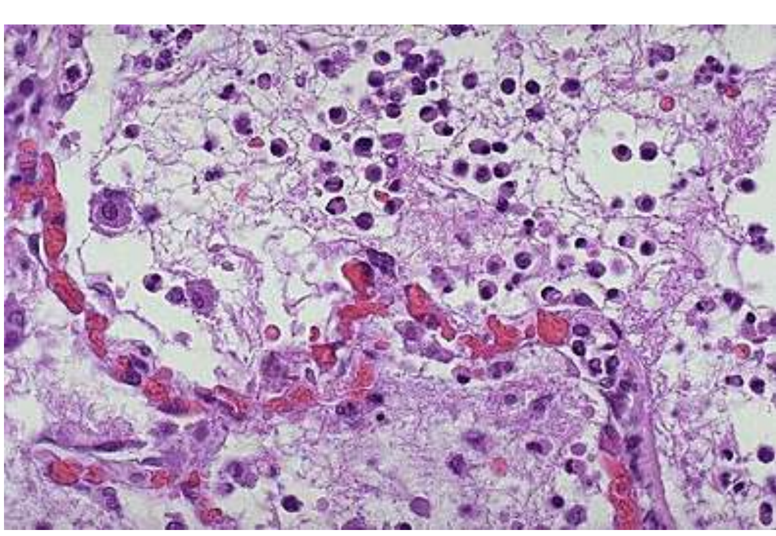
تصنف الالتهابات الحادة في عدة أشكال . ومن الجدير ذكره إن هناك طيف من الحالات التي تشاهد فيها تداخلات بين صفات هذه الأشكال (مما يدل على أن هذه الأشكال ليست حدية).



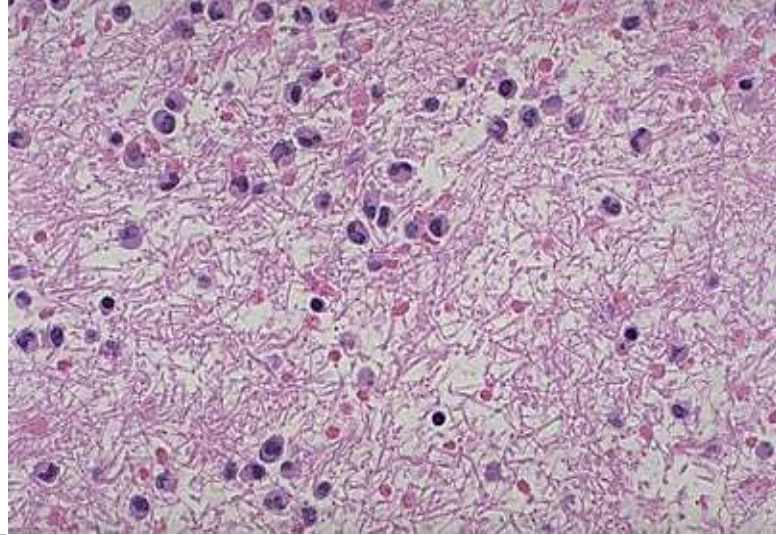
- **الالتهاب المصلي Serous Inflammation:**
  - ويتميز بنضح سوائل مائية أي **فقيرة بالبروتينات**.
  - وتنشأ هذه السوائل بحسب مكانها :
    - ✓ إما عن تسرب المصورة الدموية
    - ✓ أو عن إفراز الخلايا الميزانشيمية المبطنة لجوف البريتوان والجنب والتامور.
  - والحويصلات الجلدية الناتجة عن الحروق والإنتان بالحمات الراشحة مثال جيد على ذلك.

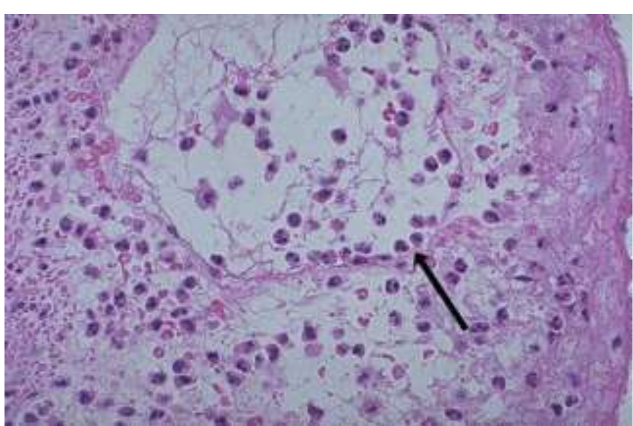


- **الالتهاب الفيبريني Fibrinous Inflammation:**
  - وينجم عن الأذيات الأشد ، حيث تكون زيادة النفوذية الوعائية كبيرة مما يسمح **بمرور بروتينات المصورة** وبالتحديد ((الفيبرينوجين)) .
  - ويتظاهر ذلك مجهريا بظهور الفيبرين على شكل شبكة من الخيوط الأيوزينية التلون وأحيانا على شكل سطوح عديمة الشكل أيوزينية.
  - ينتهي هذا الشكل بـ : ١) حل الفيبرين والشفاء التام
    ٢) أو بتعضي شبكة الفيبرين و تكون نسيج ضام ليفي (التهاب التامور الليفي الذي ينتهي بتليفه).

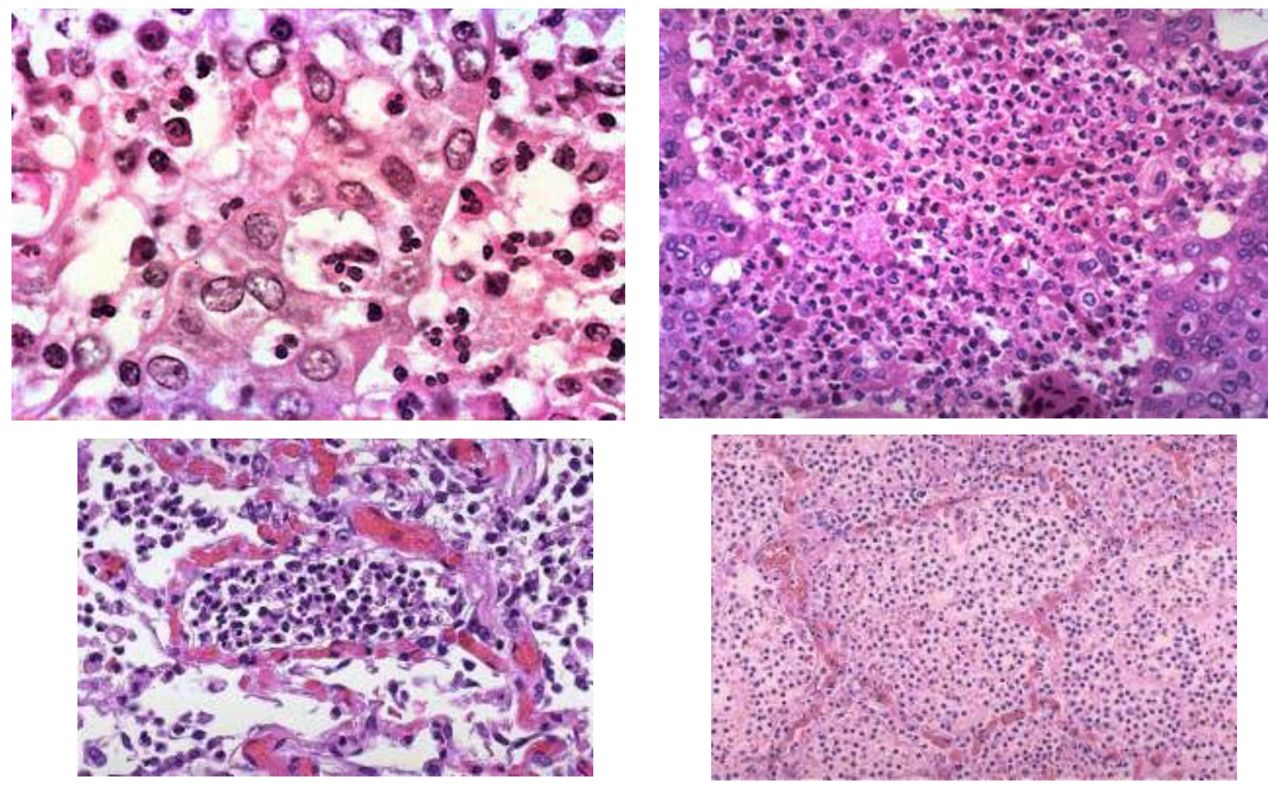




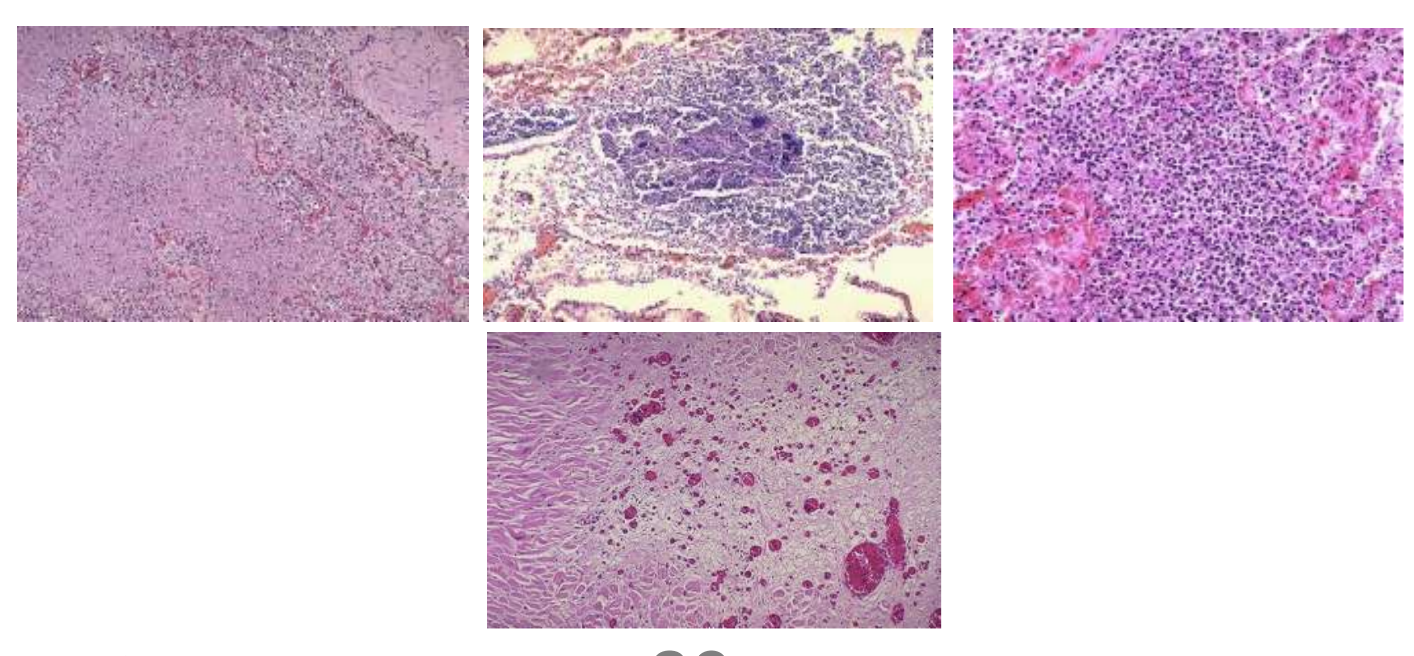




- **الالتهاب القيحي .Suppurative (Purulent) Inflam:**
  - و يتصف بتكون كمية كبيرة من الصديد Pus الناتج عن المفصصات العدلة والخلايا المتنخرة وسوائل الوذمة.
  - تتصف بعض الجراثيم بقدرتها على تكوين القيح (تدعى الجراثيم المقيحة pyogenic) .



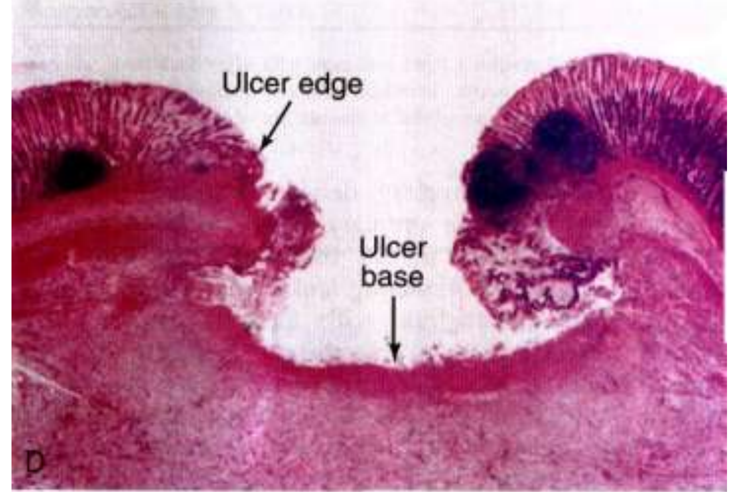
- **الخراج Abscesse :**
  - هو مجمع محدد للقيح.
  - ويتكون من : جوف ممتلئ بالقيح ومحاط بمنطقة ترتشح بكمية كبيرة من المفصصات العدلة وإلى الخارج منطقة ذات أوعية متوسعة و محتقنة مع مصورات ليف نشيطة.
  - مع مرور الوقت يتكون جدار (محفظة) تحيط بالخراج من النسيج الليفي الضام والذي قد يمتد ليشمل كامل جوف الخراج .
- **الفلغمون :** انتشار المادة القيحية متخللة الأنسجة.

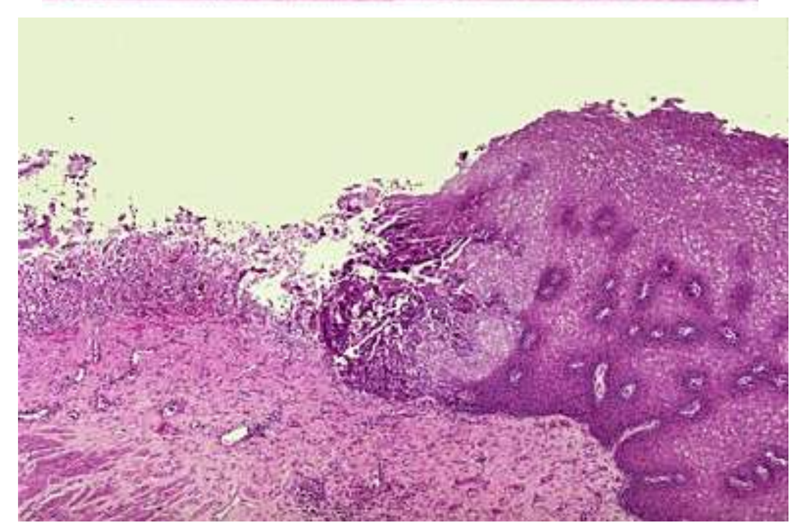


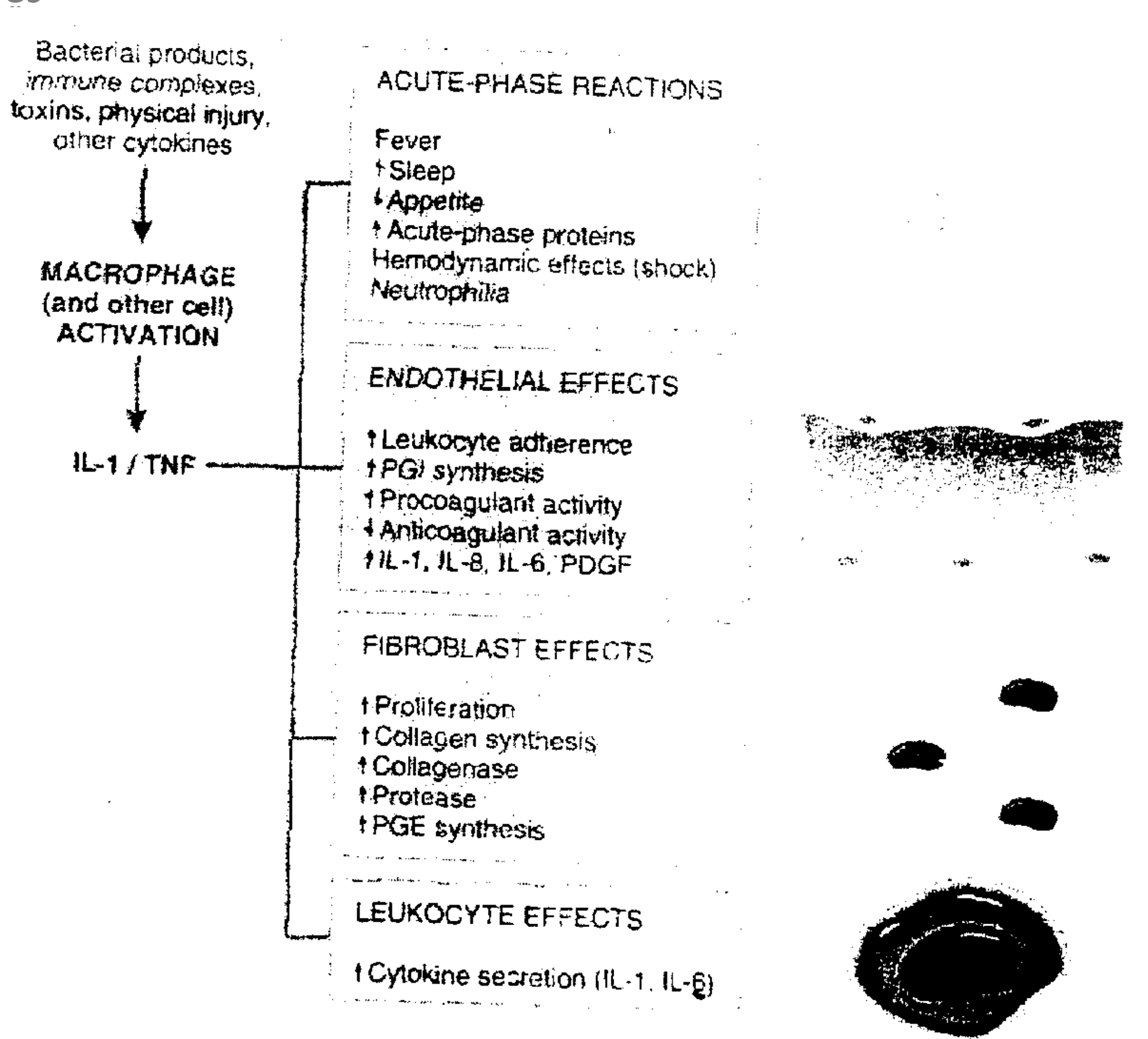
- **الالتهاب القرحي Ulceration :**

  - ويصادف في الالتهابات التي تتناول السطوح وبالتالي فتموت و تؤدي إلى تنخر الظهارات وسقوطها (مع بعض مما تحتها من أنسجة)
  - فيحدث ضياع مادي يسمى بالقرحة (الجلد، المعدة، الكولون، المثانة والطرق البولية) .
  - غالبا ما يشاهد في الأنسجة المجاورة لمنطقة التقرح تجمع رشاحة التهابية تغلب فيها المفصصات العدلة.
  - ترمم الأنسجة بالكامل مع الشفاء أما في حال تكرار التقرح أو شموله لحجم كبير من الأنسجة فإن التليف يحدث في النهاية.









Vasodilation (توسع الأوعية)

Prostaglandins

Nitric oxide

Increased Vascular Permeability (زيادة نفوذية الأوعية الدموية)

Vasoactive amines (Histamine, Serotonin)

C3a and C5a (by inducing release of vasoactive amines)

Bradykinin

Leukotrienes C4, D4, E4

Platelet-activating factor

Chemotaxis, Leukocyte Activation

C5a

Leukotriene B4

Bacterial products

Chemokines (e.g : interleukin 8 / IL – 8 /)

Fever

IL-1 - IL-6 - tumor necrosis factor

Prostaglandins

Pain

Prostaglandins

Bradykinin

Tissue Damage

Neutrophil and macrophage lysosomal enzymes

Oxygen metabolites

Nitric oxide

الالتهاب المزمن

Chronic inflammation

تعريفه : هو الالتهاب الذي يستمر لفترة طويلة (اسابيع ، سنوات) ، و مع هذا الاستمرار تشاهد الفعالية الالتهابية وأذية النسج جنباً إلى جنب مع الحدثيات التي تشير إلى الشفاء.

وبالمقارنة مع الالتهاب الحاد الذي يتميز بوجود التبدلات الوعائية والوذمة والرشاحة الالتهابية الكثيفة للكريات البيض المعتدلة، يتميز الالتهاب المزمن بما يلي :

١. **رشاحة التهابية بوحيدات النوى** (الكريات البيض للالتهاب المزمن) ويشمل ذلك البالعات الكبيرة واللمفاويات والخلايا البلازمية.

٢. **التخريب النسيجي**: ويحدث بشكل رئيس بتأثير الخلايا الالتهابية.

٣. **الترميم:** ويتضمن ذلك استحداث أوعية جديدة وتليف .

الالتهاب الحاد يتميز بوجود :	**الالتهاب المزمن يتميز بوجود :**
رشاحة التهابية كثيفة للكريات البيض المعتدلة	رشاحة التهابية بوحيدات النوى (الكريات البيض للالتهاب المزمن) ويشمل ذلك البالعات الكبيرة واللمفاويات والخلايا البلازمية
التبدلات الوعائية	التخريب النسيجي
الوذمة	الترميم

يتطور الالتهاب المزمن عن الالتهاب الحاد. و يحدث ذلك عندما تفشل آليات الالتهاب الحاد في وقف وحصار عامل الأذية والقضاء عليه ، سواءً ← بسبب المقاومة الكبيرة لهذا العامل

أو لخلل في آليات الالتهاب و الترميم ذاتها

أمثلة هامة : القرحة الهضمية **تبدأ بتبدلات التهابية حادة** لا تلبث أن تبدأ عوامل الترميم والشفاء ، وإن تداخلت خلال ذلك آليات تكون القرحة مرة ثانية يستمر الالتهاب وتفشل آليات الترميم مما يشكل آفة تتميز **بمظاهر الالتهاب الحاد والمزمن بنفس الوقت.**

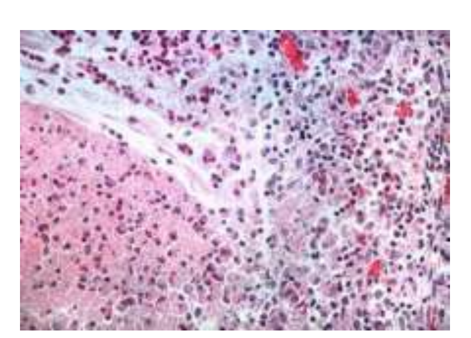
و بالمقابل فبعض الأذيات (الانتان الفيروسي) تولد استجابة التهابية **بصفات مزمنة من بداية المرض.**

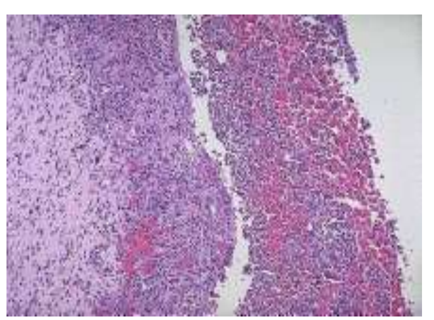
قد تكون العوامل التي تحرض الالتهاب المزمن أقل مقدرة على إحداث الأذية من تلك التي تحرض الالتهاب الحاد، لكن الفشل في وقف الأذية و الترميم يقود لاستمرار الالتهاب لفترة طويلة .

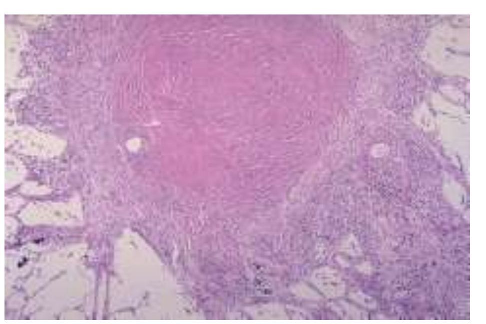
و يشكل التليف على الخصوص (تكاثر مصورات الليف و إنتاج عناصر السدى غير الخلوية) :

١ . صفة رئيسة للأمراض الالتهابية المزمنة .

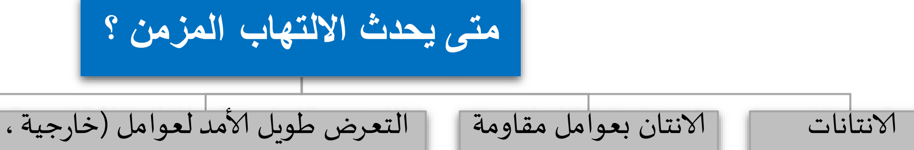
٢ . وعامل هام في التسبب بالخلل الوظيفي للأعضاء المصابة.







سؤال : متى يحدث الالتهاب المزمن ؟



يحدث الالتهاب المزمن في الحالات التالية:

١) **الانتانات الفيروسية Viral infection:** إن العوامل الحيوية التي تتوضع داخل الخلايا تحرض من البداية البالعات الكبيرة و الخلايا اللمفاوية والتي تقوم ببلعمة وتخريب الخلايا المصابة.

٢) **الانتانات بعوامل مقاومة :** ومنها الجراثيم مثل جراثيم mycobacteria (tubercle bacilli) ، treponema pallidum (العامل المسبب للسفلس)، و كذلك بعض الفطور. وجميعها عوامل ذات امراضية ضعيفة لكنها تحرض استجابة مناعية خاصة (فرط تحسس متأخر delayed hypersensitivity) والتي تبلغ الذروة بتفاعل التهابي حبيبومي .

٣) **التعرض طويل الأمد لعوامل ذات سمية كامنة :** ومثال ذلك التعرض **لعوامل خارجية** غير قابلة للهضم كجزيئات السيليكا الداخلة إلى جهاز التنفس. والتي تحرض التهاب مزمن في الرئة (silicosis) . أو **لعوامل داخلية** كالإرتفاع المزمن في مستوى شحوم الدم والتي يتكون بسببها العصيدة الشريانية .

٤) **امراض المناعة الذاتية :** حيث تنطلق استجابة للجهاز المناعي تجاه المستضدات الذاتية. وذلك بسبب كون المستضد المسؤول في معظم الحالات دائم التجدد، فينشأ عن ذلك تفاعل مناعي لا يعرف النهاية.

الخلايا والوسطاء في الالتهاب المزمن Chronic inflammatory cells and Mediators : و هي :

- البالعات الكبيرة
- الخلايا اللمفاوية
- الخلايا البلازمية
- محبات الأيوزين
- الخلايا البدينة

البالعات الكبيرة Macrophages

- البالعات الكبيرة هي الأساس في الالتهاب المزمن.
  ما هي ؟ هي خلايا نسيجية متولدة عن تحور وحيدات النوى الدموية بعد مغادرتها التيار الدموي.
- وتنتشر البالعات الكبيرة بشكل طبيعي في معظم الآنسجة الضامة، و تزداد بشكل واضح في بعض الأعضاء كالكبد (Kupffer cells) والطحال والعقد اللمفاوية (sinus histiocytes) والجملة العصبية المركزية (microglia cells) والرئة (alveolar macrophages).
- تعمل هذه الخلايا في الأعضاء المذكورة **كمرشحات** للجزيئات الضارة والجراثيم والخلايا الهرمة وتدعى بمجموعها : **جهاز البالعات وحيدة النوى (mononuclear phagocyte system)** .

- كما وتعمل هذه الخلايا **كحارس منبه** لعناصر معينة من الجهاز المناعي (T & B lymphocytes) عند حدوث أذية محرضة.

انتبه : إذاً البالعات تعمل كمرشحات و كحارس منبه أيضاً .

- إن العمر الوسطي لوحيدة النواة في التيار الدموي **يوم واحد** تقريبا. وبتأثير الوسائط الكيمياوية التي تحرض الالتصاق والهجرة والتسلل خارج الأوعية تظهر هذه الخلايا في بؤرة الأذية **بعد ٢٤-٤٨ ساعة من بدئها .**
- وعند وصولها بين العناصر خارج الأوعية تطرأ عليها مجموعة من التبدلات لتتحول إلى بالعات كبيرة قادرة على البلعمة .

سؤال : ماذا يطرأ عليها عند تحولها إلى بالعات كبيرة ؟

١. زيادة في حجمها
٢. زيادة محتواها من الجسيمات الحالة
٣. زيادة الفعالية الإستقلابية
٤. زيادة قدرتها على قتل الجسيمات المبتلعة .

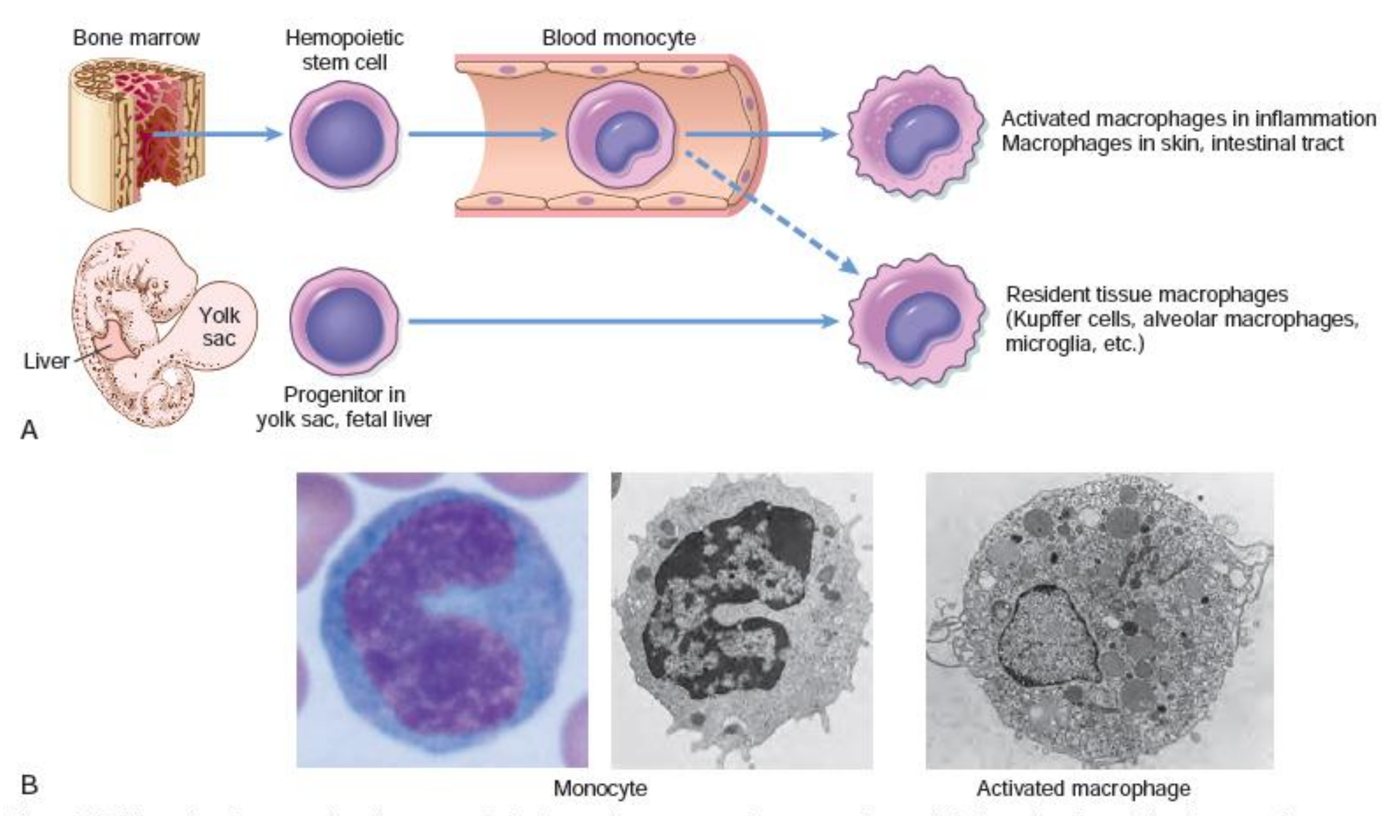
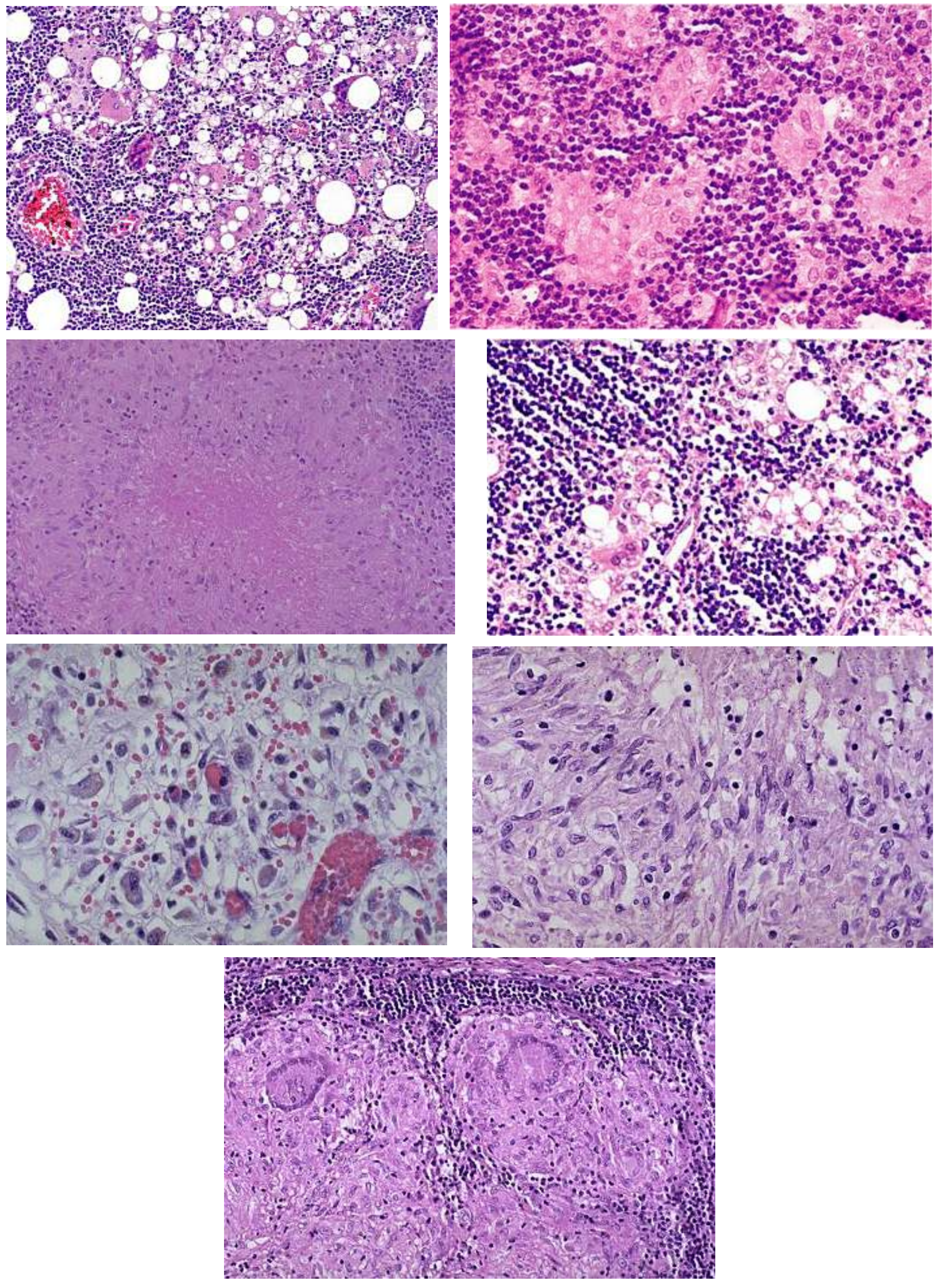


Figure 3-19 Maturation of mononuclear phagocytes. **A,** In the steady state, some tissue macrophages, including microglia and alveolar macrophages, may be derived from embryonic precursors and populate the tissues. The development of macrophages from hematopoietic precursors and monocytes may be more prominent when tissue macrophages need to be increased or replenished, as after injury and during inflammation. **B,** The morphology of a monocyte and activated macrophage.

سؤال : كيف تظهر هذه الخلايا في المقاطع النسيجية الملونة بالهيماتوكسيلين - أيوزين ؟؟

تظهر كبيرة الحجم ، مسطحة ، وردية اللون ، وتدعى لمظهرها هذا أحياناً (البالعات الظهارانية Epithelioid macrophages).



- إن محرضات تفعيلها تشمل:

١ – السيتوكينات التي تطلقها المفاويات T (وبشكل خاص IFN-γ) .

٢ - الذيفانات الداخلية للجراثيم .

٣ - مختلف الوسائط الكيمياوية المنطلقة في الالتهاب الحاد .

٤ - بروتينات السدى غير الخلوية (fibronectin).

- بعد تفعيلها تطلق البالعات الكبيرة طيفا واسعا من المركبات البيولوجية الفعالة والتي إن لم تعدل فعاليتها قادرة على إحداث أذية نسيجية وبالتالي التليف الذي تتصف به الالتهابات المزمنة.

ما هي هذه المركبات البيولوجية الفعالة ؟

البروتيناز الحمضة والمعتدلة	عناصر المتممة وعوامل التخثر	المركبات الحاوية على الأوكسجين النشط وأول اوكسيد الآزوت NO	مستقلبات AA	السيتوكينات (IL-1 , TNF, growth factors)

- تتضمن المركبات التي تطلقها البالعات الكبيرة :

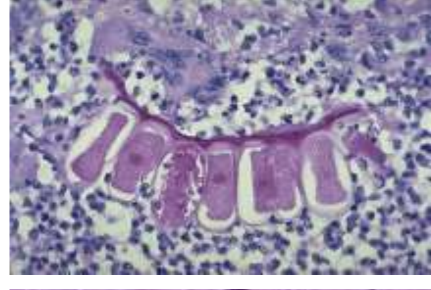
١) **البروتيناز الحمضة والمعتدلة Acid and neutral proteases:**
   - ✓ تساهم معظم هذه المجموعة في إحداث أذية للنسيج في الالتهاب الحاد
   - ✓ وبعضها (كمفعلة البلازمينوجين) تضخم بشدة توليد المواد التي تسبق الالتهاب.

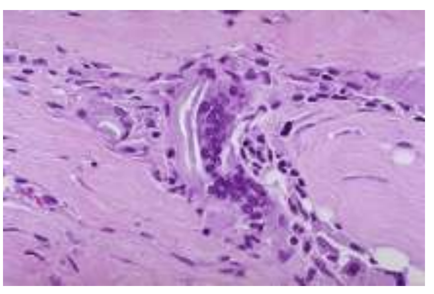
٢) **عناصر المتممة وعوامل التخثر :** مع أن المصدر الرئيس لهذه المركبات الجوالة في المصورة هو **الخلية الكبدية** ، فإن البالعات الكبيرة المفعلة قادرة على إطلاق كميات هامة منها في بؤر تواجدها. ويتضمن ذلك C1 إلى C5 من عناصر المتممة ، و عوامل التخثر V, VIII ، إضافة إلى العامل النسيجي .

٣) **المركبات الحاوية على الأوكسجين النشط وأول اوكسيد الآزوت NO**

٤) **مستقلبات AA (ما يدعى eicosanoids)**

٥) **السيتوكينات (IL-1 , TNF, growth factors)** : والتي تحرض تكاثر الالياف العضلية الملساء ومصورات الليف ← و بالتالي **انتاج السدى غير الخلوي** .





مصير البالعات الكبيرة :

- في بؤر **الالتهاب الحاد** حيث تزال الوسائط الكيمياوية والمحرضات فإن البالعات الكبيرة تموت أو تغادر متجولة عبر الأوعية اللمفاوية.
- أما في بؤر **الالتهاب المزمن** فإن البالعات الكبيرة تتراكم بل و تتكاثر أيضاً . إن استمرار اطلاق اللمفاويات للعوامل الجاذبة للبالعات الكبيرة يحرض استمرار هجرة هذه الخلايا إلى بؤرة الالتهاب. كما يحرض استمرار اطلاق IL-4 & IFN-γ تحول البالعات الكبيرة إلى خلايا عرطلة عديدة نوى تدعى **Giant cells** .

الخلايا اللمفاوية

- تهاجر اللمفاويات إلى بؤر الالتهاب مستخدمة نفس جزيئات الالتصاق و منجذبة بنفس الكيموكينات التي تؤثر في وحيدات النوى. تتحرض اللمفاويات بكل محرضات التفعيل المناعي (الانتان مثلا)، وغير المناعية (الاحتشاء والرضوض).
- وتشكل اللمفاويات T **علاقة تبادلية** مع البالعات الكبيرة في الالتهاب المزمن .
- و هي تتفعل مبدئيا بالتفاعل مع أجزاء مستضدية تظهرها البالعات الكبيرة على سطوحها.
- بعد ذلك تنتج اللمفاويات المفعلة مجموعة من الوسطاء بما في ذلك IFN-γ

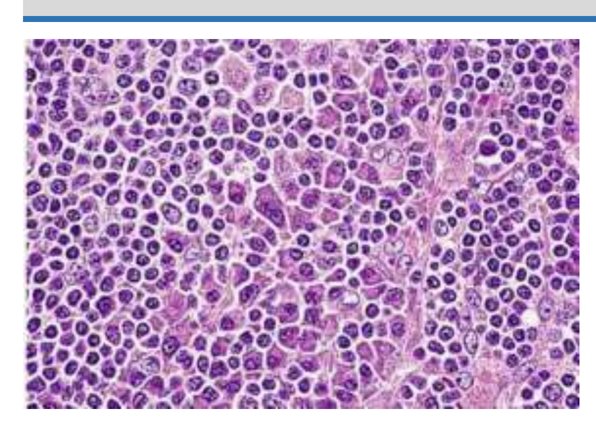
IFN-γ

هو السيتوكين المحفز الرئيس لوحيدات النوى والبالعات الكبيرة

- **تطلق البالعات الكبيرة بدورها سيتوكينات بما فيها IL-1 , TNF والتي تفعل المزيد من اللمفاويات وغيرها من أنواع الخلايا.**
- وهكذا يستمر التحريض المتبادل بين اللمفاويات والبالعات الكبيرة في بؤرة الالتهاب حتى يتم القضاء على المستضد الذي أطلق التفاعل ، أو إلى أن يحدث تحول في شكل الالتهاب.

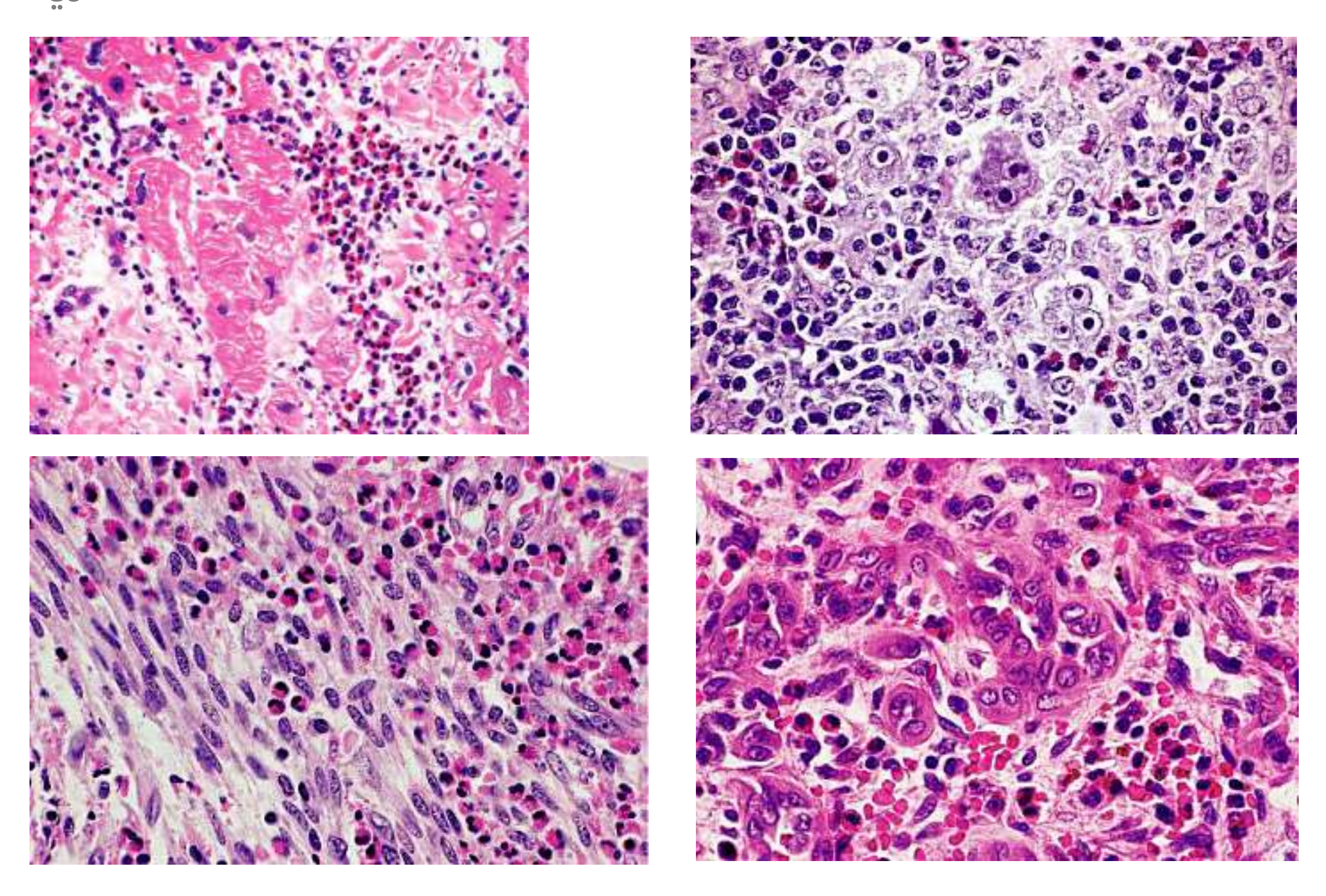
الخلايا البلازمية

- إن الخلايا البلازمية هي شكل نهائي التمايز للمفاويات B المفعلة. وتقوم هذه الخلايا بإنتاج الأضداد الموجهة لمستضد ما في بؤرة الالتهاب أو لمركبات نسيجية متبدلة.



محبات الأيوزين

- تشاهد المفصصات الايوزينية بشكل وصفي في بؤر الالتهاب حول الطفيليات أو كجزء من الالتهاب المناعي الذي يتواسطه IgE، والمترافق نوعيا بالاليرجيا.
- تستخدم في الالتصاق وسطاء مشابهة لتلك التي تستخدمها المعتدلات و الكيموكينات خاصة (eotaxin) تطلقها الكريات البيض أو الخلايا الظهارية.
- تحوي حبيباتها الهيولية المحبة للحمض **بروتين أساسي ضخم** (major basic protein MBP) الذي يتضمن بروتين ايجابي الشحنة ، **سام للطفيليات** لكنه يسبب بنفس الوقت انحلال الخلايا الظهارية.



الخلايا البدينة mast cells

- إن الخلايا البدينة mast cells هي خلايا حارسة، واسعة الانتشار في النسيج الضام لكل العضوية ويمكن أن تتداخل في الالتهاب الحاد والمزمن على السواء.

- تسلح هذه الخلايا بمخزون من IgE لمستضدات معينة. وعندما تواجه هذه المستضدات تتحرض هذه الخلايا على اطلاق الهستامين و مستقلبات AA والتي تفرض التبدلات الوعائية الباكرة في الالتهاب الحاد.

- والخلايا البدينة المسلحة بـ IgE هي **لاعب وسط في حدثيات الصدمة التأقية** (anaphylactic chock) ، لكنها تقوم بوظائف مفيدة في العديد من الانتانات و تحديداً في تلك التي تسببها الطفيليات.

- يمكن لهذه الخلايا أن تنتج **السيتوكينات** مثل TNF ولذا تشاهد في الاستجابات المزمنة.

الالتهاب الحبيبومي Granulomatous inflammation

- هو شكل متميز من **الالتهاب المزمن** يتصف بتحول في الخلايا البالعة الكبيرة إلى شكل متميز يدعى الخلايا الظهرانية Epithelioid cells.

الخلايا البالعة الكبيرة ← الخلايا الظهرانية

سؤال : أين يشاهد الحبيبوم ؟

- يشاهد الحبيبوم في بعض الحالات الامراضية الخاصة ، وبالتالي فإن تشخيص هذا الشكل مفيد لكونه يشاهد في عدد محدود من الاضطرابات.

١. **يشاهد في بؤر مقاومة اللمفاويات T لبعض الجراثيم** (التدرن والسفلس والفطور)، حيث استمرار اطلاق اللمفاويات للسيتوكينات مسؤول عن استمرار تفعيل البالعات الكبيرة ، والصفات النسيجية المشاهدة في التدرن هي النموذج المدرسي لهذا التفاعل والذي يجب أن يوضع في الحسبان في كل تشخيص للحبيبوم.
٢. **يمكن أن يشاهد كإستجابة التهابية لوجود جسم غريب** (خيوط الجراحة، الشظايا وغيرها) حيث يتشكل ما يدعى الحبيبوم للجسم الغريب.

ما الهدف منه ؟ من الملاحظ أن حدوث الحبيبوم لا ينتهي دائما بحصر العامل المسبب و قتله، والذي يكون غالبا ذا مقاومة للقتل أو التفكيك ، بل غالبا ما يكون **الهدف منه الاحاطة بهذا العامل وعزله عن الانسجة** وبالتالي يعتبر وسيلة دفاع حيوية.

الصفات النسيجية morphology :

- تظهر البالعات الكبيرة في المقاطع النسيجية للحبيبوم ذات هيولى محببة وردية مع حدود خلوية غير واضحة.
- تحيط بهذه الخلايا المتراكمة بجوار بعضها هالة من الخلايا اللمفاوية ، ويحيط بذلك في الحبيبومات الأقدم شريط من مصورات الليف مع ما انتجته من الياف مولدة للغراء ومادة أساسية.
  هذه المحفظة من النسيج الليفي تفيد في عزل العامل الممرض في مكان تواجده لكنه ضار بنفس الوقت عندما يحدث خللاً في وظيفة النسيج المصاب.
- في بعض الحالات يمكن أن نشاهد **خلايا متعددة النوى عرطلة** (٤٠-٥٠مكرون)، وتتكون من كمية كبيرة من الهيولى التي تضم أعداد كبيرة من النوى (تنشأ من اندماج عدد كبير من البالعات الكبيرة).
- **في الحبيبومات الناشئة عن بعض الجراثيم** (النموذج المدرسي عصية التدرن)، فإن تزامن نقص الأكسجة و أذية الجذور الحرة المخربة يقود إلى حدوث تنخر نسيجي في مركز الآفة. لهذه البؤر منظر و قوام حبيبي جبني ولذا يدعى (التنخر الجبني Caseous necrosis).

الدوران و العقد اللمفاوية في الالتهاب

Lymphatics and lymph nodes in infl.

- يقوم الجهاز اللمفاوي بترشيح السوائل خارج الأوعية ، و يعتبر بالتشارك مع جهاز البالعات وحيدة النوى خط الدفاع الثانوي حيث يدعى للتدخل في حال فشل آليات الالتهاب في القضاء على الأذية في بؤرتها .

- من الصعب متابعة الاوعية اللمفاوية في المقاطع النسيجية المتتالية و ذلك بسبب انغلاقها أثناء التحضير لضعف جدرانها و محتواها القليل .

و لكن تظهر جلية في حالات اتساعها لوجود الوذمة أو تراكم الكريات البيض في لمعتها.

سؤال : مما يبنى الجهاز اللمفاوي ؟

تبنى من خلايا بطانية ضعيفة الارتباط فيما بينها و غشاء قاعدي رقيق و **بدون ألياف عضلية ملساء** إلا في الأقنية الاكبر حجماً ، و تملك هذه الأخيرة دسامات عدم رجوع .

- يسير اللمف في هذه الأوعية بشكل مستمر **من المحيط إلى المركز** .

- إن لييفات ترتبطمن جهة بجدران الأوعية و تستند من جهة أخرى على العناصر المجاورة من النسيج تساعد في بقاء هذه الأوعية مفتوحة و تعمل على زيادة لمعتها عند وجود وذمة (الالتهاب) مما يزيد تصريف هذه السوائل و ما تحويه من عناصر ذوابة .

- يجعل ذلك هذا الطريق مفتوحاً لعبور السوائل و الكريات البيض و بعض أجزاء الخلايا المتفككة ، **و بل و أكثر من ذلك العامل الممرض نفسه (الجراثيم و الكيمياويات) .**

- و هذا ما يجعل هذه الطرق معرضة لحدوث التهاب **بشكل تالي أو ثانوي** سواءً في :
الأوعية اللمفاوية (Lymphangitis) أو في العقد اللمفاوية للناحية (Lymphadenitis) .

- و تنجم الضخامة في العقد اللمفاوية عن تكاثر الخلايا اللمفاوية و البالعات الكبيرة في الجريبات اللمفاوية و الجيوب كما عن تضخم الخلايا البالعة ، هذه المجموعة من التبدلات النسيجية تدعى **التهاب (اعتلال) العقد اللمفاوية الالتهابي أو الارتكاسي** (Reactive , or inflammatory lymphadenitis) .

- قد يخترق هذا الحاجز الدفاعي الثانوي بمرور العامل الممرض عبره إلى الأوعية اللمفاوية الأعلى و بالتالي يمر إلى الدم مسبباً bacteremia . و يعتبر جهاز البالعات وحيدة النوى المنتشرة في أعضاء غزيرة التروية (الكبد، الطحال ، نقي العظام) خط الدفاع التالي . **و في الحالات الشديدة فإن زرعات من الجراثيم تتوقف في بؤر عديدة لتسبب إنتاناً في هذه الأماكن و دسامات القلب و السحايا و الكلية و المفاصل هي الأكثر إصابة .**

المظاهر العيانية للالتهاب المزمن

- **تختلف بشدة من حالة لأخرى لكنها عموماً تأخذ الأشكال التالية:**
- **الخراج المزمن Chronic abscess**
- **مزيج من التنخر الجبني والحبيبوم والتليف Tuberculosis**
- **القرحة المزمنة/ القرحة الهضمية peptic ulcer.**
- **تسمك في جدار عضو مجوف / المرارة chronic cholecystitis .**
- **كتلة من النسيج الحبيبي mass of granuloma .**
- **ونمو نسيج ليفي بدون الرشاحة الالتهابية ليس التهاباً مزمناً.**

التأثيرات الجهازية للالتهاب systemic effects of infl.

من الامثلة الاكثر تعبيرا عن هذه التأثيرات ما يشاهد في (الانفلونزا) ، وتدعى هذه التأثيرات معا:

ارتكاس الطور الحاد acute-phase reaction

- ويدخل تحت هذه التسمية :
  - ✓ الحمى والنعاس و التوعك والقمه
  - ✓ وتسارع عمليات تفكيك البروتينات العضلية
  - ✓ وانخفاض الضغط الدموي
  - ✓ و زيادة تركيب الكبد لبروتينات دموية (المتممة وبروتينات التخثر)
  - ✓ و تبدلات في الكريات البيض الجوالة في الدم.

إن للسيتوكينات IL-1, IL-6, TNF الدور الأكبر في ظهور هذه التأثيرات

- و قد ذكرنا أن هذه السيتوكينات تطلق من قبل الكريات البيض وغيرها كإستجابة للإنتان بشكل متتالي . فنجد أن **TNF** يتسبب في إطلاق **IL-1** والذي بدوره يتسبب في انتاج **IL-6** .
- ومع بعض الاختلافات فإن TNF و IL-1 يتسببان في تأثيرات متشابهة (لهما تأثير على المركز المنظم للحرارة في منطقة hypothalamus، من خلال انتاج PGE وبالتالي إحداث الترفع الحروري) .
- يحرض IL-6 الخلايا الكبدية على انتاج كمية كبيرة من بروتينات المصورة (بشكل واضح الفيبرينوجين) و المستوى المرتفع من الفيبرينوجين في المصورة يجعل الكريات الحمراء تتلاصق (تتجمع) بسهولة وسرعة أكبر (و هو ما يفسر زيادة سرعة التثفل).

IL-6 يحرض الخلايا الكبدية ⟵ **إنتاج كميات كبيرة من بروتينات المصورة (بشكل واضح الفيبرينوجين)**

المستوى المرتفع من الفيبرينوجين في المصورة يجعل

↓

الكريات الحمراء تتلاصق (تتجمع) بسهولة وسرعة أكبر

(و هو ما يفسر زيادة سرعة التثفل)

- من التبدلات الشائعة في الالتهابات كثرة الكريات البيض (leukocytosis) وخصوصا في الحالات الناتجة عن الجراثيم.
- ينجم ذلك عن تحرير الكريات البيض من نقي العظم (يحرضه IL-1 , TNF) ويترافق لذلك بعدد أكبر من الخلايا غير الناضجة في التيار الدموي (انحراف الصيغة).
- **<u>إن معظم الانتانات الجرثومية تحرض إطلاق المفصصات المعتدلة بشكل خاص (neutrophilia)</u>، <u>بينما الانتانات الطفيلية (و كذلك الاستجابة التحسسية) تحدث زيادة الحمضات (eosinophilia)</u>.**
- **<u>بعض الفيروسات (انتان وحيدات النوى و النكاف و الحصبة الالمانية) تزيد من نسبة الخلايا اللمفاوية (lymphocytosis)</u>.**
- **ومع ذلك فمعظم الفيروسات والركتسيا والبروتوزوا وبعض أشكال الجراثيم (العصيات التيفية) تترافق مع <u>نقص في تعداد الكريات البيض</u> (leucopenia).**



الترمم النسيجي: التجدد الخلوي والتليف

Tissue repair: Cell regeneration and Fibrosis

مع بدء الأذية وانطلاق حدثيات الالتهاب تنطلق مجموعة من التأثيرات المحرضة على ترميم الأنسجة المتضررة والتعويض عن الخلايا المتخربة وذلك بإنتاج خلايا جديدة (بارانشيمية) أو بتكوين نسيج ضام.

Cell regeneration التجدد الخلوي

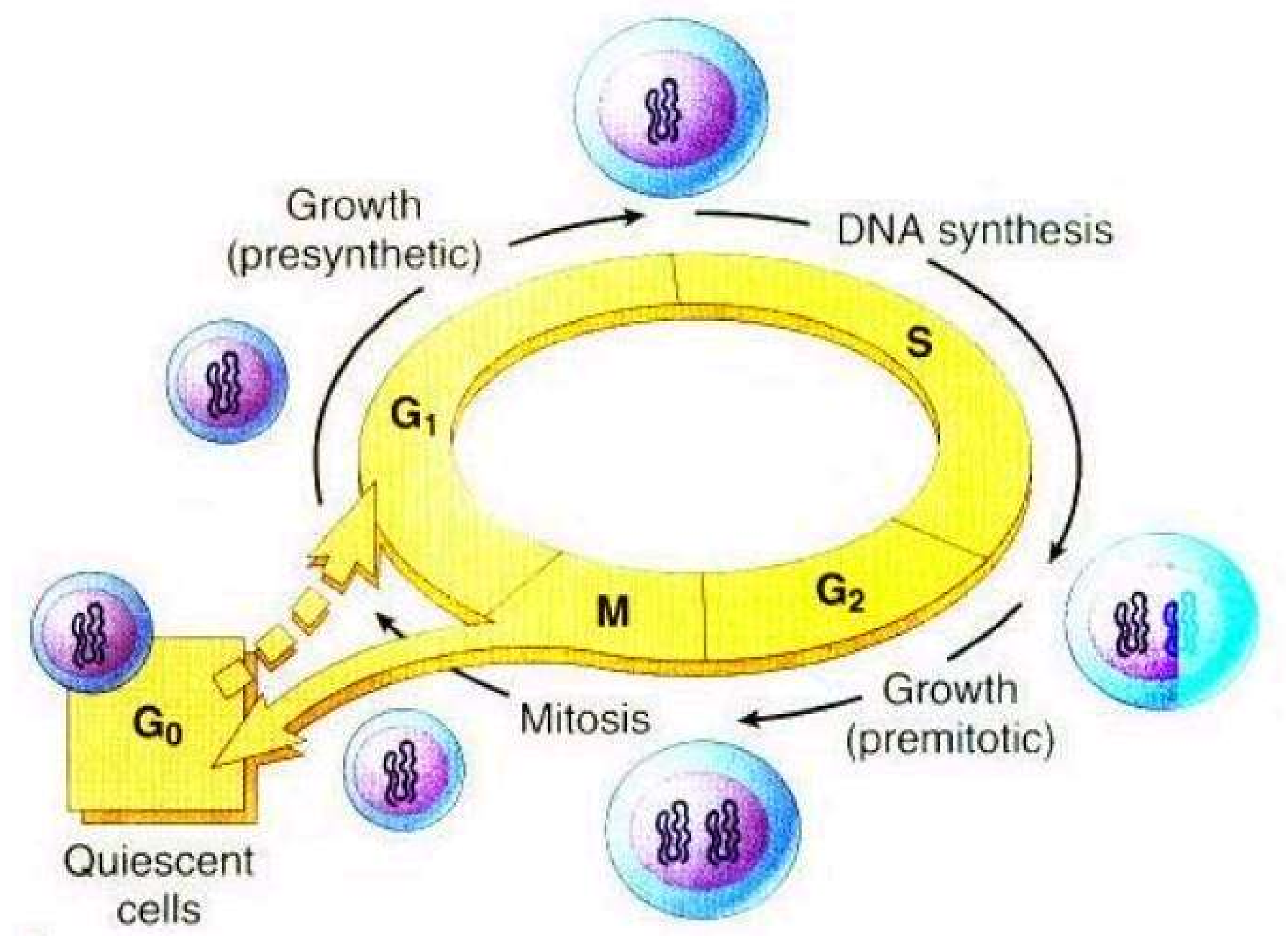
التحكم في النمو والتمايز الخلوي control of cell growth and differentiation :

- إن عدد الخلايا في أي نسيج ينجم عن التوازن بين عدد الخلايا المتولدة فيه وعدد الخلايا التالفة. وعدد الخلايا المتولدة يعود لسرعة انقسام هذه الخلايا. أما الخلايا المفقودة فيكون لموتها أو لتمايزها و تحولها إلى شكل آخر.

نتيجة :

يزداد عدد الخلايا في نسيج ما إما لزيادة عدد الخلايا المتولدة أو لنقص عدد الخلايا المفقودة منه بالموت أو التمايز

- يمكن أن يحرض الانقسام الخلوي بعوامل داخلية (عوامل النمو، الأذية، موت الخلايا وحتى بالتبدلات الميكانيكية للأنسجة).
- ويتم التأثير في معظم الآحيان بتحريض الخلايا في المرحلة **G0** على دخول حلقة الإنقسام (راجع دارة الانقسام الخلوي)



و تصنف الخلايا من حيث صفاتها الإنقسامية إلى :

١ - **خلايا غير مستقرة Labile cell :** وهي خلايا دائمة الانقسام (لكونها دائمة الضياع). ويتم ذلك من خلايا جذعية ذات قدرة غير منتهية على الانقسام. فعند انقسامها تعود احدى الخليتين قادرة على الانقسام وتتمايز الخلية الاخرى لتقوم بوظيفة النسيج. (النسيج المولد لعناصر الدم، الظهارات والخلايا المبطنة للأقنية المفرغة)

٢ - **خلايا مستقرة Stable cells :** وهي خلايا غير منقسمة في الوضع الطبيعي لكنها تعود إلى الانقسام عند الحاجة (معظم الخلايا الوظيفية في الأعضاء : الغدد- الكلية – الخلايا البطانية- مصورات الليف – خلايا العضلات الملساء).

٣ - **خلايا دائمة permanent cell :** وهي خلايا ذات تمايز نهائي وغير قادرة على الانقسام (معظم خلايا العضلة القلبية والعصبونات) . وأي ضياع نسيجي في هذه الخلايا يعوض بنمو نسيج ضام ندبي.

إن الخلايا النجمية في العضلات تملك قدرة محدودة على الإنقسام ، كما و يقال عن قدرة محدودة لخلايا العضلة القلبية

<u>الوسطاء الذوابة المحرضة على الانقسام الخلوي :</u>

- تتحرض الخلايا على الانقسام عموماً بتأثير وسطاء خارج الخلايا.
- والأهم بين هذه الوسطاء **عوامل النمو عديدات الببتيد** Polypeptide growth factors (الجوالة منها في الدم أو التي تطلق موضعيا).
- وهي تملك إلى جانب الحث على الانقسام مجموعة من التأثيرات الأخرى (الحث على الهجرة والتمايز وتغيير الشكل) لذا تتداخل <u>في مراحل مختلفة من شفاء الجروح</u>.
- وهذه الوسائط تؤثر محفزة **مركز الانقسام** المسمى **(protooncogen).**
- تنتقل هذه الوسائط بطريقين:

١) مباشرة من خلية لأخرى عبر فجوات الوصل لهما (Gap junction)
٢) بالمرور عبر السوائل الخلالية والمصورة.

وهي تؤثر على الخلية الهدف بطرق متعددة :

a. **تحريض ذاتي Autocrine :** حيث يؤثر العامل على الخلية التي أطلقته بشكل حصري تقريبا . (يشاهد في بعض الاستجابات المناعية /cytokines/ وبعض حالات فرط التصنع المعاوض /تجدد الخلايا الكبدية/).

b. **تحريض غيري paracrine :** و يحرض الوسيط من هذا النوع الخلايا القريبة عموماً من تلك التي أطلقته . و هو يفكك في نفس النسيج بعد قيامه بالتحريض (لحشد الكريات البيض في بؤر الالتهاب ولتحريض التئام الجروح).

c. **حث عبر المشابك Synaptic :** حيث تطلق نهايات العصبون المفعل neurotransmitters تحرض الطرف الآخر من المشبك العصبي (الخلية الهدف).

d. **تحريض غدي صماوي Endocrine :** حيث تطلق الوسطاء (هرمونات) من الخلية إلى الدم لتصل إلى الخلية الهدف.

و تعتبر هذه المركبات ذات انحياز شديد .
لماذا ؟ لأنها تتواجد بمستويات منخفضة جدا و ترتبط بمستقبلات خاصة على الخلايا الهدف .

- و تتواجد مستقبلات هذه العوامل إما على سطوح الخلايا أو داخلها (و هنا يجب أن تكون هذه المركبات كارهة للماء لتستطيع اجتياز الغشاء الهيولي / **فيتامين D والستيروئدات وهرمونات الدرق** /).
- في الشكل الآخير يشكل عامل الحث مع مركب رابط من جدار الخلية معقد يرتبط مباشرة مع DNA الخلية ويفعل تضاعفه.

عامل الحث + مركب رابط من جدار الخلية = معقد يرتبط مباشرة مع DNA الخلية و يفعل تضاعفه

- أما في الشكل الأول فيحدث أولاً **تضخيم** التحريض الواصل إلى الخلية عبر مستقبلها فتتحرض مجموعة من التفاعلات المتسلسلة **تبدأ بـ** :
  - زيادة محتوى الخلية من الكالسيوم
  - و زيادة تركيب cyclic AMP
  - و تفعيل خمائر الكيناز.

وتنتهي **بـ : نقل transcription factors المفعلة** إلى النواة.

سؤال هام : ما هي transcription factors المفعلة ؟ هي بروتينات قادرة أن ترتبط بقسيمات DNA خاصة تدعى الحفازات promoters وبالتالي إطلاق عمليات الانقسام الخلوي .

إن المستقبلات الغشائية تعمل بإحدى أربع آليات :

١. **مستقبلات أقنية الشوارد :** حيث ينشط المستقبل الرابط عند تفعيله **مرور الشوارد** عبر الأقنية المجاورة له (الكالسيوم) . و هذا ما يغير الشحنات الشاردية في الخلية و يحرض سلسلة من الخمائر (تعمل مستقبلات الاسيتيل كولين في المشابك العصبية العضلية بهذا النموذج) .

٢. **مستقبلات ذات فعالية كيناز داخلية :** عند تفعيل هذه المستقبلات (ذات الامتداد عبر الأغشية) ، يتفعل على طرفها الداخلي **مجموعة من خمائر الكيناز** :
(Inositol triphosphate 3 IP3 / mitogen-activated protein kinase MAP kinase / phosphatidyl Inositol 3-kinase PI 3-kinase)
التي تبدأ سلسلة من التفاعلات الداخلية تنتهي بدخول الخلية **في الطور S من الانقسام** . (يؤثر بهذا الطريق كلاً من Epidermal growth factor (EGF) و Fibroblast growth factor (FGF))

٣. **المستقبلات المقترنة بالبروتين G :** ترتبط هذه المستقبلات **مع 7 سلاسل بروتينية** متوضعة عبر الغشاء تفعل هذه البروتينات عند تفعيل المستقبلات السطحي . و من ثم تفعل سلسلة عمليات داخلية منها adenylate cyclase التي تزيد من تركيب cyclic AMP و phospholipase C γ . من هذه الآلية مستقبلات : Epinephrine , glucagon , chemokines .

٤. **مستقبلات بدون فعالية خمائرية داخلية :** و هي مستقبلات عبر الغشاء بتفعيل مستقبلها الخارجي تحرض **تغير معلوماتي داخلي** و بالتالي تفعل خمائر بروتين كيناز خلوية . من هذا النوع مستقبلات cytokines في الخلايا المناعية و erythropoietin receptor .

و <u>**من الجدير بالذكر**</u> تواجد مجموعة من المستقبلات تعاكس هذه المستقبلات المفعلة فتقوم بتثبيط الخمائر الداخلية و بالتالي توقف الانقسام و التكاثر الخلوي .

<u>تفاعل السدى الخلوي و غير الخلوي Extracellular matrix and cell-matrix interaction :</u>

إن السدى غير الخلوي مركب حيوي <u>**دائم التجدد**</u> ، و هو يختلف بين نسيج و أخر ، و هو يؤمن للخلايا الوسط الذي تتوضع فيه و تتفاعل من خلاله سوءا <u>بالتثبت أو تنظيم النمو أو الحركة أو التمايز</u> . ويتألف من مركبين :

١. السدى الخلالي

٢. و الأغشية القاعدية.

و تتركب عموماً من ثلاث مجموعات من العناصر :

١ - **بروتينات ذات بنية ليفية** تمنح القوة و المرونة .

٢ - **مركبات هلامية مائية** تمنح النسيج مطاوعتها و مرونتها .

٣ - **غليكوبروتينات التعلق (الالتصاق)** و التي تربط عناصر السدى فيما بينها و مع الخلايا .

من ذلك نذكر المركبات التالية (بنيتها و وظائفها تدرس في مقرر النسج العام) :

- الكولاجين الليفي و غير الليفي بأنواعه collagen
- المرنين Elastin
- البروتيوغليكان و الهيالورونين Proteoglycans & Hyaluronan
- غليكوبروتينات الالتصاق Adhesive glycoproteins
- الفيبرونيكتين Fibronectin
- اللامينين Laminin
- الإنتغرين Integrins

وظائف السدى خارج الخلايا :

لا يعتبر السدى مجرد مالىء للفراغ بل يقوم بوظائف عديدة منها :

١) **يؤمن الدعم و الاستناد للخلايا** : و بغياب ما تستند إليه الخلايا لا تستمر بالحياة .

٢) **تأمين الوجهة (القطبية)** : فقطب الخلية المواجه للغشاء القاعدي (القطب القاعدي) ، و القطب البعيد (القمي) بالنسبة لوظائف الإفراز و الامتصاص و النقل .

٣) **السيطرة على النمو الخلوي :** يسيطر على نمو و تمايز الخلايا من خلال تثبتها و شكلها ، فالخلايا الأشد التصاقاً هي الخلايا الأسرع انقساماً و الاقل بناءاً .

٤) **تحدد طبيعة السدى إلى حد كبير تمايز الخلايا ضمنه** : و من الملاحظ أن السدى الواحد قد يحث الخلايا فيه على التمايز بشكل مختلف و ذلك حسب التأثيرات الميكانيكية المطبقة عليه (الجلد و الأوتار) .

٥) **تشكيله هيكلاً للتجدد النسيجي** : كل النسج تتجدد بشكل عام و تحتاج في ذلك لوجود الغشاء القاعدي ليشكل هيكلاً لها . و عملياً من الجدير ملاحظته أن الخلايا المستقرة و غير المستقرة القادرة أن تعاوض عن النسيج المخرب لا تستطيع دائماً بناء نسيج طبيعي التركيب . **و سلامة السدى بالنسبة للخلايا الوظيفية و بخاصة الأغشية القاعدية شرط أساسي للترمم الطبيعي البنية** . و مع تخرب الأغشية تتكاثر الخلايا بمخلتف الاتجاهات (تفقد القطبية) مشكلةً نسيج غير متعضي و غير وظيفي . و الأذيات الشديدة تنتهي بـ تكون ندبة ناجمة عن النشاط الواسع (غير المنضبط) لمصورات الليف .

٦) **ترسيخ البيئة المحيطية على الصعيد المجهري** : و يقوم الغشاء القاعدي كفاصل بين الظاهرات و النسيج الضام الذي يستند إليه ، كما يقوم ببعض دور المرشحة في الكلية . و تستخدم الخلايا عناصر النسيج الضام كمستند للزحف نحو عوامل الأذية و الإنتان .

٧) **خزن و إطلاق العوامل المنظمة** : فنجد أن **FGF** يطلق و يخزن في الأغشية القاعدية للنسج الطبيعية . و يسمح ذلك بانتشاره السريع و تحريض التكاثر الخلوي في حالات الأذية الموضعية .



الترمم بالنسيج الضام (التليف)
Repair by connective tissue (Fibrosis)

إن الأذيات الشديدة أو المستمرة تحدث أذية للخلايا الوظيفية ولعناصر السدى لا يمكن ترميمها بعناصر وظيفية. لذا يستعاض عنها بنسيج ضام. و هناك أربعة مركبات لهذا التفاعل :

١. تشكل أوعية دموية جديدة

٢. هجرة وتكاثر مصورات الليف

٣. توضع السدى غير الخلوي

٤. نضج وإعادة تعضي النسيج الليفي

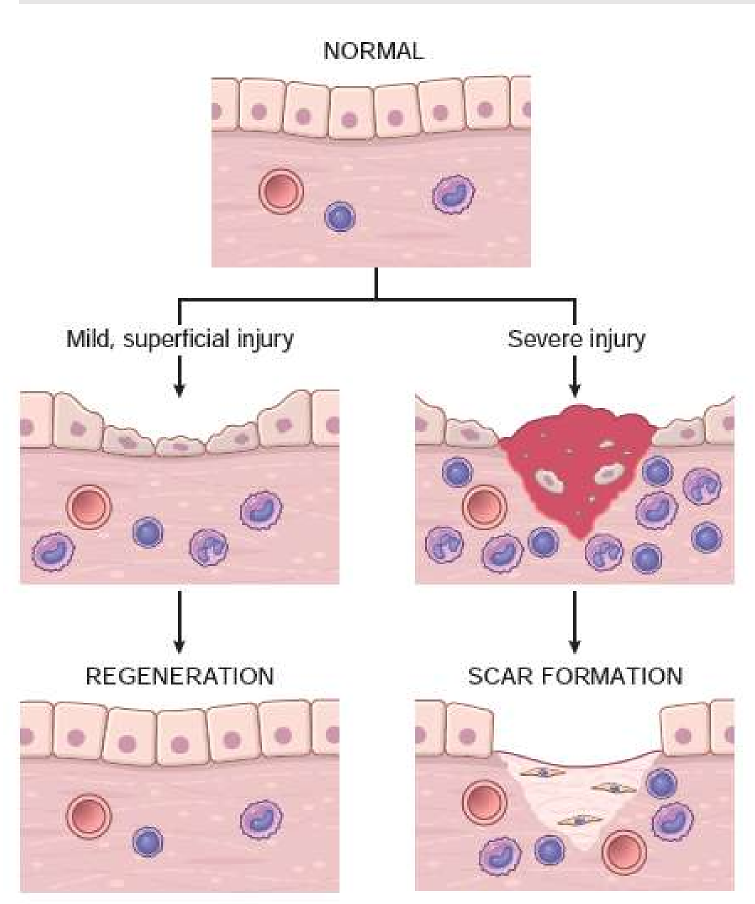


Figure 3-24 Mechanisms of tissue repair: regeneration and scar formation. Following mild injury, which damages the epithelium but not the underlying tissue, resolution occurs by regeneration, but after more severe injury with damage to the connective tissue, repair is by scar formation.

سؤال هام : كيف يحصل التندب ؟

- يبدأ التندب خلال ٢٤ ساعة من الأذية وذلك بهجرة مصورات الليف وبدءها التكاثر مع الخلايا البطانية.
- خلال ٣-٥ أيام يتشكل نسيج ترميم يدعى (النسيج الحبيبي) ويتألف من مصورات ليف متكاثرة و أوعية دموية مستحدثة (شعريات رقيقة ذات جدار رقيق) ضمن سدى لنسيج ضام رخو.
- يزداد محتوى هذا النسيج من عناصر النسيج الضام بالتدريج ، لينتهي بنسيج ضام كثيف.

استحداث الأوعية Angiogenesis :

يطلق على تكون الأوعية الدموية مصطلحان :

- ✓ المصطلح الأول هو ((تولد الأوعية Vasculogenesis)) : و يطلق على تكون الاوعية الدموية في الحياة الجنينية انطلاقاً من الخلايا مصورات الأوعية .

- ✓ المصطلح الثاني هو ((تكون الأوعية Angiogenesis أو التوعية الجديدة Neovascularization)) :
حيث تتبرعم من الأوعية القائمة شعيرات لتكون أوعية جديدة ، و هذه الأخيرة ظاهرة مميزة في :
    - ترمم مناطق الأذية
    - و في تكوين الدوران الجانبي لمناطق نقص التروية
    - و تسمح للأورام بتكوين أوعيتها الخاصة .

و سمحت الدراسات العديدة لهذه الظاهرة في فهم معظم آلياتها مما يسمح في تسخيرها في بعض العلاجات السريرية.

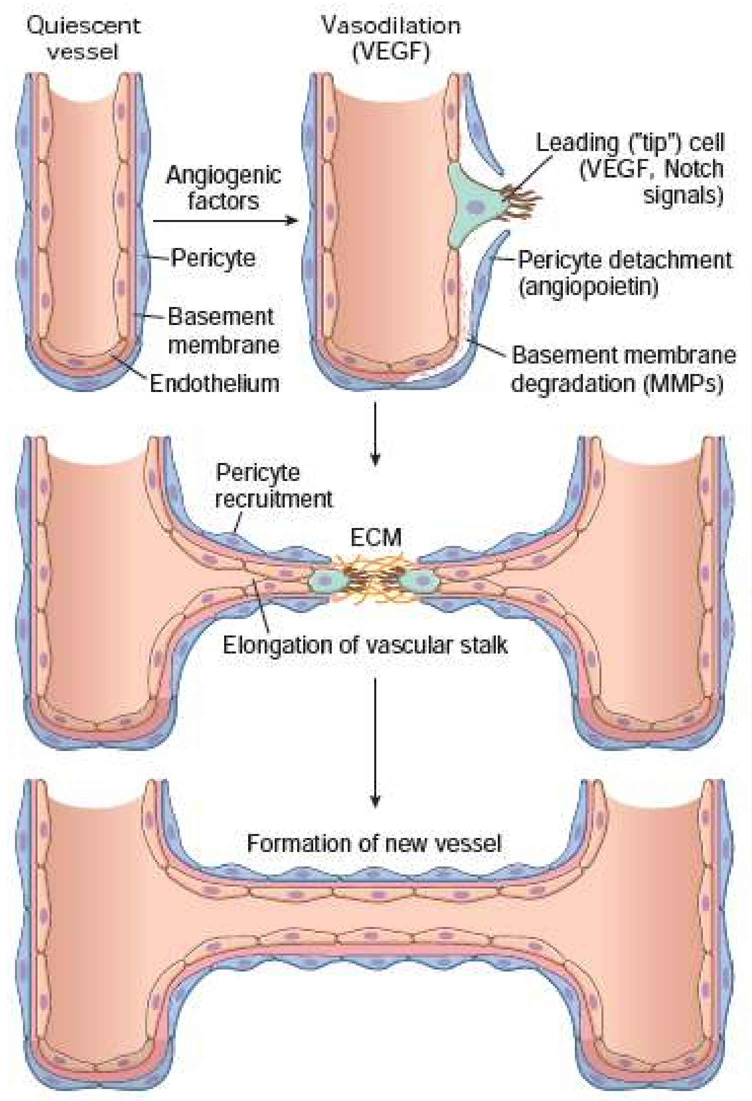
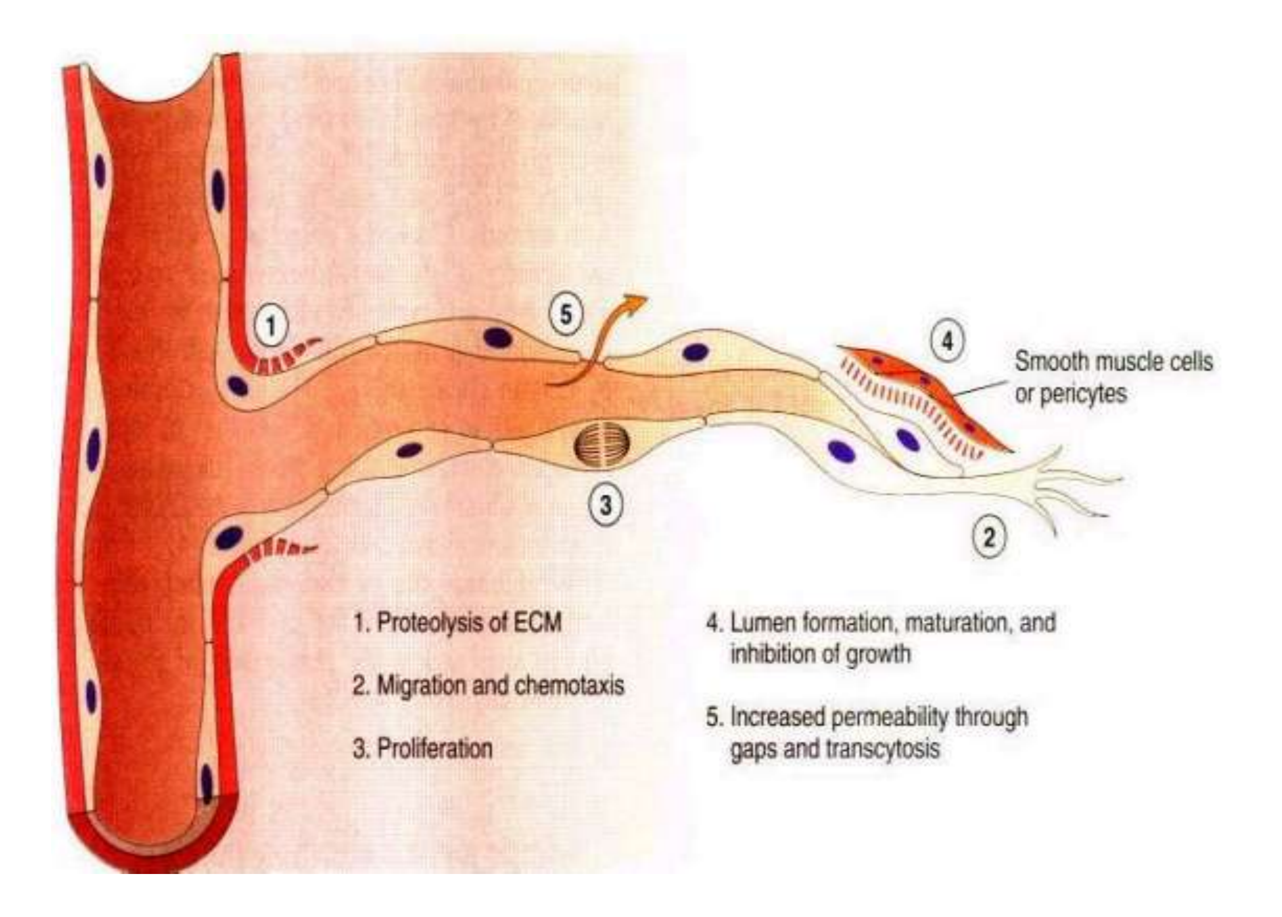


Figure 3-28 Angiogenesis. In tissue repair, angiogenesis occurs mainly by sprouting of new vessels. The steps in the process, and the major signals involved, are illustrated. The newly formed vessel joins up with other vessels (not shown) to form the new vascular bed.

ويتم تكوين الشعريات الجديدة على أربعة مراحل :

١. تفكيك بروتينات الغشاء القاعدي مما يسمح بتبرعم شعري .
٢. هجرة الخلايا البطانية المجاورة للبرعم خارج الوعاء الأصل .
٣. تكاثر الخلايا البطانية خارج الوعاء الأم .
٤. تمايز الخلايا الجديدة لتأخذ بالتدريج التوضع الصفيحي الدائري من الخلايا البطانية المشكلة لأنبوب الوعائي (والبعض الآخر الى الخلايا الداعمة المحيطية Pericytes سواءً في الشعريات أو الخلايا العضلية الملساء في الأوعية الأخرى).



تمر هذه الأوعية بفترة طويلة غير ناضجة (لعدم التصاق حدود الخلايا البطانية وتأخر تكون الغشاء القاعدي)
وهذا ما يفسر الوذمة الواضحة للنسيج الحبيبي أو تأخرها بعد شفاء الجروح و زوال مظاهر الالتهاب

تحرض تكون الأوعية عوامل عديدة أهمها :

A. عامل نمو مصورات الليف الأساسي basic Fibroblast growth factor (bFGF)

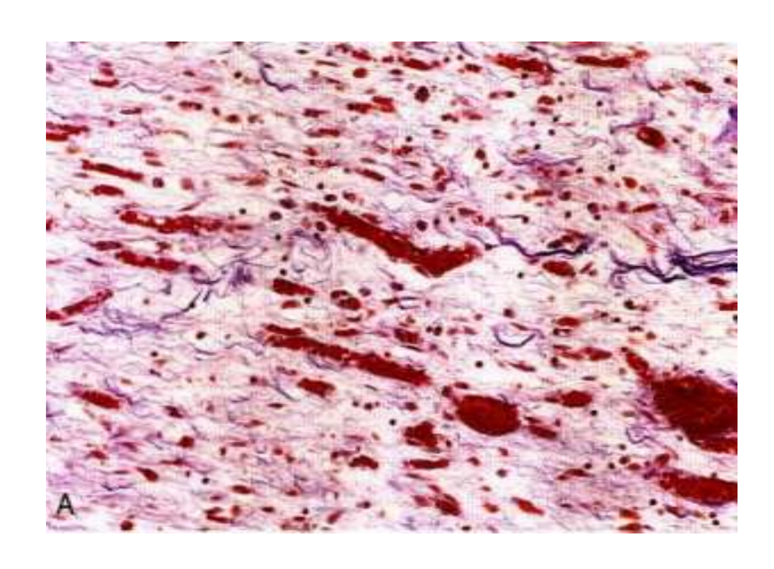
B. عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية Vascular endothelial growth factor (VEGF)


وكلاهما يطلقان من خلايا النسيج الضام .

و يرتبط الأول مع مركبات البروتيوغليكان الداخلة في تركيب الاغشية القاعدية و يتحرر عند أذيتها .

و يؤثر العاملان في الخلايا البطانية :

- فإضافة لحثها على التكاثر
- فإنها تنشط أيضاً في إفراز البروتياز الحالة للغشاء القاعدي
- و أيضاً تحثها على الهجرة و التكاثر و التمايز .



التليف (تكون الندبة) Fibrosis (Scar Formation) :

يحدث التليف عبر أرضية النسيج الحبيبي المتشكل حديثاً في بؤرة الترميم من أوعية مستحدثة و نسيج ضام رخو . و يتم ذلك على مرحلتين:

١. هجرة **مصورات الليف** إلى مكان الأذية وتكاثرها هناك.
٢. انتاج عناصر السدى غير الخلوي من قبلها (**أي من قبل مصورات الليف**) .

و يحث على حصول ذلك العديد من عوامل النمو (خاصة التي تطلقها الخلايا البطانية المفعلة) ومنها:

- Platelet-derived GF (PDGF)
- bFGF
- TGF- b

تشارك خلايا الالتهاب بإطلاق هذه العوامل : فالبالعات الكبيرة التي تكنس المنطقة و تخلصها من الأشلاء و الفبرين تطلق بنفس الوقت مجموعة من المركبات التي تحث مصورات الليف على الانقسام و إنتاج عناصر السدى .
إن للخلايا البدينة و اللمفاويات المشاركة في الالتهاب وظائف ثانوية مشابهة .

- مع تقدم الاندمال تتراجع أعداد مصورات الليف المنقسمة كما يتراجع تكون أوعية جديدة و تستمر مصورات الليف بإنتاج عناصر السدى غير الخلوية، و مقدار الكولاجين المصنع يعكس متانة النسيج .

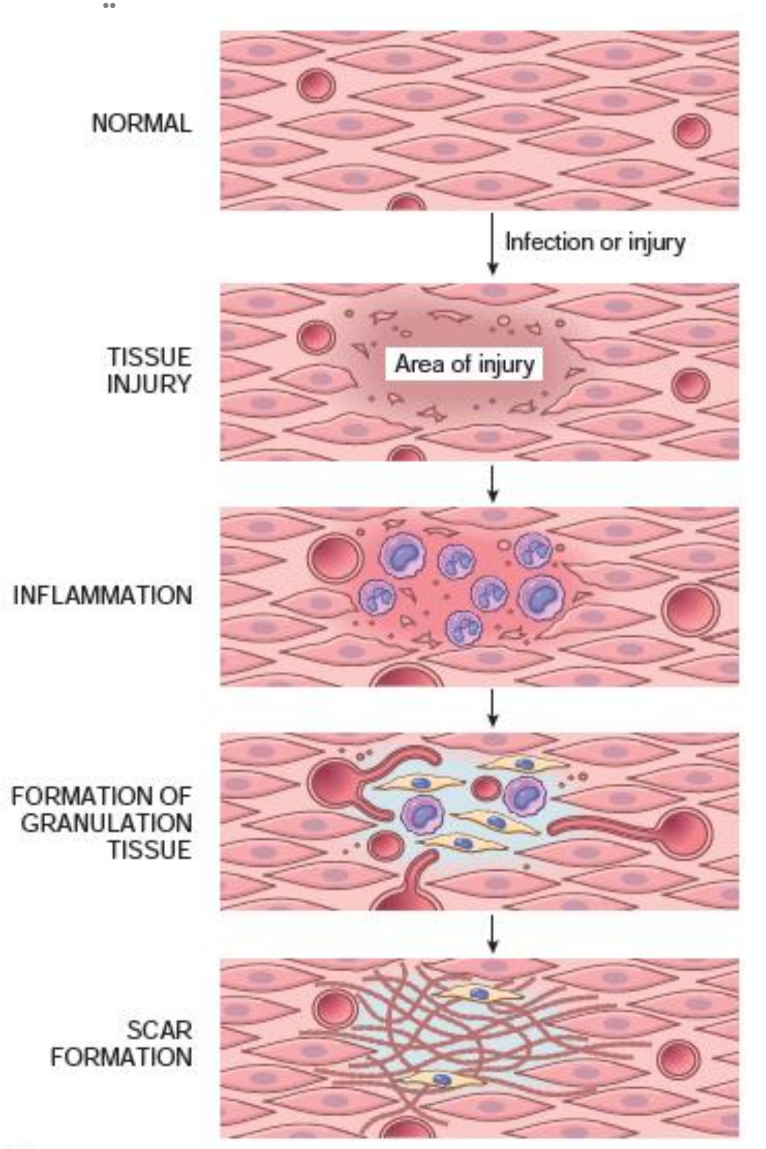


Figure 3-26 Steps in repair by scar formation. Injury to a tissue, such as muscle (which has limited regenerative capacity), first induces inflammation, which clears dead cells and microbes, if any. This is followed by the formation of vascularized granulation tissue and then the deposition of extracellular matrix to form the scar.

- و هكذا تبدأ مصورات الليف انتاج الكولاجين باكراً في الجروح (خلال ٣-٥ أيام) وتستمر بذلك لعدة أسابيع بحسب اتساع الجرح.

- وتستمر مصورات الليف بعملها بتأثير مجموعة من الحاثات في مقدمتها عوامل النمو (PDGF، bFGF، TGF-β). والسيتوكينات (IL-1) و TNF التي تطلقها الخلايا البيضاء و مصورات الليف .

- إن قسماً من الكولاجين المصنع يعاد تفكيكه ، و في مرحلة تالية تتكون الندبة من :
  ١. الكثير من الكولاجين
  ٢. و القليل من الألياف المرنة و مصورات الليف غير النشطة
  ٣. مع تروية دموية غزيرة .

- و مع مرور الزمن تقل أعداد الخلايا اللمفاوية و تزول معظم الأوعية الدموية **لتنتهي بندبة شاحبة** .

تعديل الندبة Scar remodeling :

- إن تحول النسيج الحبيبي إلى ندبة يتطلب تغييرا في مكوناتها غير الخلوية ، ويمر ذلك بمسيرة من التعديل المستمر (بناء من جهة وتفكيك من جهة أخرى).
- ويعتمد تفكيك هذه العناصر على عمل مجموعة خمائر تدعى metalloproteinases (تحتاج لوجود شوارد الزنك في عملها). ويختلف عمل هذه الخمائر عن عمل الخمائر الأخرى المفككة للبروتينات (Elastase, cathepsin G, plasmin, …) .

من هذه الخمائر:

- **Interstitial collagenases** التي تفكك الكولاجين نوع I, II, III
- **Gelatinases** (تدعى أيضا Type IV collagenase) التي تفكك الكولاجين عديم الشكل والفيبرونيكتين.
- **Stromelysins** التي تفكك عدد من مركبات المادة الأساسية للسدى (proteoglycans, laminin, fibronectin, collagen type IV)

تطلق هذه الخمائر من عدد من الخلايا :

- ✓ مصورات الليف
- ✓ البالعات الكبيرة
- ✓ العدلات المفصصة
- ✓ الخلايا المفصلية
- ✓ و بعض الخلايا الظهارية

وذلك بتحفيز من عوامل النمو، السيتوكينات، البلعمة وحتى الأذية الفيزيائية

كما ويثبط إفرازها من قبل TGF- β و دوائياً بتأثير بعض الستيروئيدات

و تحاشياً للضرر الذي قد ينجم عن تفعيل هذه الخمائر فقد أحكمت الضوابط عليها :

فهي تطلق كطلائع خمائر تحتاج للتفعيل من قبل مركبات خاصة ($HOCl^-$ مثلاً) أو بعض خمائر البروتياز (Plasmin) و التي لا تتواجد إلا في مناطق الأذية ، و من جهة أخرى تعطل هذه الخمائر بسهولة بوجود :

tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs) التي تطلقها معظم الخلايا الميزانشيمية .

التئام الجروح Wound healing :

إن ترميم الجروح يمر بسلسلة من التدابير المتتالية بشكل دقيق وتشمل هذه العمليات :

- استجابة عوامل الالتهاب في مكان الجرح
- تجدد الخلايا الوظيفية (حيث أمكن)
- هجرة وتكاثر خلايا النسيج الضام والبارانشيمية
- تركيب عناصر السدى غير الخلوية
- تعديل العناصر البارانشيمية والسدوية للمحافظة على وظيفة النسيج
- تعديل النسيج السدوي لمنح الجرح متانة جيدة.

ونصف فيما يلي شفاء جروح الجلد حيث : الخلايا الظهارية تمثل البارانشيم والأدمة تمثل النسيج الضام.
ولا شك أن الشفاء في الانسجة الأخرى يأخذ نفس الخطوات مع بعض الفروق البسيطة التي تحتمها خصوصية كل نسيج:

١ - الشفاء بالمقصد الأول Healing by first intention :

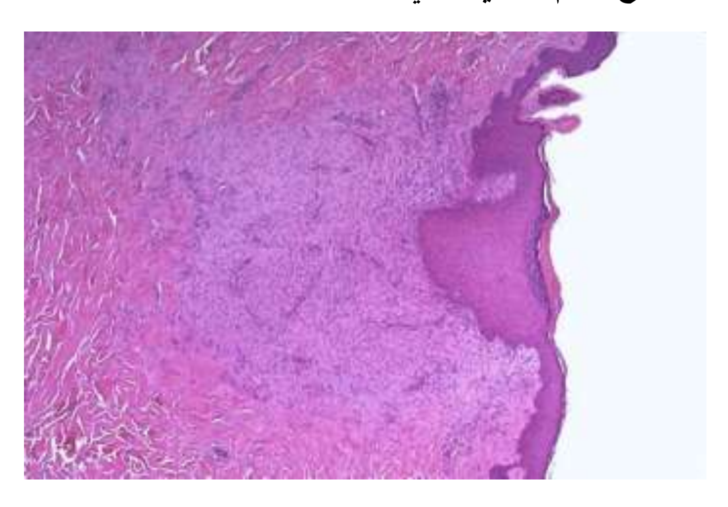
- ويتناول شفاء الجروح مستوية الحواف و غير الملوثة (جروح العمليات). ويدعى **الاندمال الابتدائي** أو **بالمقصد الاول.**
- **ويحدث هنا تفرق اتصال في النسيج يشمل الظهارة والغشاء القاعدي والنسيج الادمي مع ضياع كمية قليلة جدا من الخلايا.**
- تمتلئ الفجوة الصغيرة بسرعة **بعلقة دموية فيبرنية** و بجفاف الطبقة السطحية تتكون طبقة تحمي عمق الجرح .
- تظهر العدلات **خلال ٢٤ ساعة الاولى** على حواف الجرح مهاجرةً نحو خثرة الفيبرين.
- تبدأ **خلايا الطبقة القاعدية** من الظهارة عند حواف الانقطاع بزيادة سرعة انقسامها .
- **خلال ٢٤-٤٨ ساعة** تبدأ الخلايا القاعدية المتكاثرة بالهجرة عبر الخثرة بإتجاه الطرف الآخر و تصنع في الوقت نفسه مع تمايزها مكونات الغشاء القاعدي ، فتلتقي في منتصف المسافة مشكلة طبقة رقيقة غير تامة الطبقات من الظهارة لكنها متصلة تماما.
- **حتى اليوم الثالث** :
  - ✓ تستبدل معظم العدلات بالبالعات الكبيرة .
  - ✓ و تظهر مصورات الليف مع انتاج الياف الكولاجين بدءاً من حواف الجرح ، لكنها تتمادى نحو الأعلى وليس باتجاه مركز الخثرة .
  - ✓ كما يواكب ذلك تبرعم ونمو للأوعية الدموية.
  - ✓ و يتم في هذه المرحلة زيادة طبقات الظهارة بتكاثر الخلايا القاعدية.
- يكتمل حتى **اليوم الخامس** :
  - ✓ تكون النسيج الحبيبي والتوعية الدموية
  - ✓ وتشاهد كثافة متزايدة للكولاجين ويبدأ بالتلاقي في المركز.
  - ✓ تكتمل طبقات الظهارة وتبدأ الطبقة المتقرنة بالتشكل.

- **في الأسبوع الثاني :**

✓ يستمر نشاط مصورات الليف
✓ بينما تبدأ التوعية المفرطة الجديدة و مظاهر الوذمة والرشاحة الالتهابية بالتراجع
✓ ويبدأ (تبييض) الجرح أي تراجع عدد الأوعية الدموية وتزايد كمية الكولاجين.

مع نهاية الشهر الأول

{{ تتألف الندبة من نسيج ضام خلوي خالي من الرشاحة الالتهابية و تغطيه ظهارة طبيعية }}



الشفاء بالمقصد الثاني Healing by second intention :

عند ضياع كمية كبيرة من النسيج (الاحتشاء، الالتهاب القرحي، الخراج، الجروح الكبيرة) فإن الترمم أكثر تعقيدا. وفي هذه الحالات لا تتمكن الخلايا البارانشيمية من تعويض القسم المفقود **وينشط النسيج الحبيبي بدرجة أكبر ليملأ الفراغ وبالتالي تتكون الندبات الكبيرة**

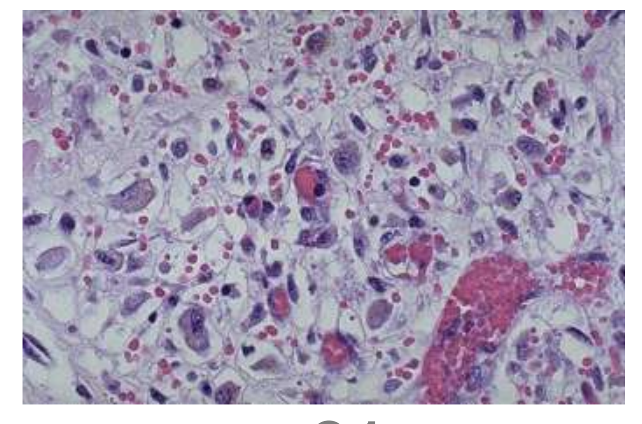
و يختلف عن التندب الأولي بنواح عديدة:

- يجب أن تزال كمية كبيرة من النسيج المتنخر إضافة للوذمة والفيبرين

  و بالتالي فالمظاهر الالتهابية أشد و يجب أن تستمر لفترة طويلة .

- تنتج في هذه الحالة **كمية كبيرة من النسيج الحبيبي** بسبب ضياع النسيج البارانشيمي وعدم القدرة على الحفاظ على البنية النسيجية للعضو ، وينتج عن النسيج الحبيبي الكبير **نسيج ندبي كبير.**

- تشاهد ظاهرة انكماش الجروح في حالات الشفاء الثانوي ، فيمكن للندبات الكبيرة الجلدية أن تنكمش بنسبة ٥ - ١٠% خلال الاسابيع الستة التالية ، ويعود ذلك لتراجع وتحول العديد من الخلايا (مصورات الليف، مصورات عضلية - ليفية).



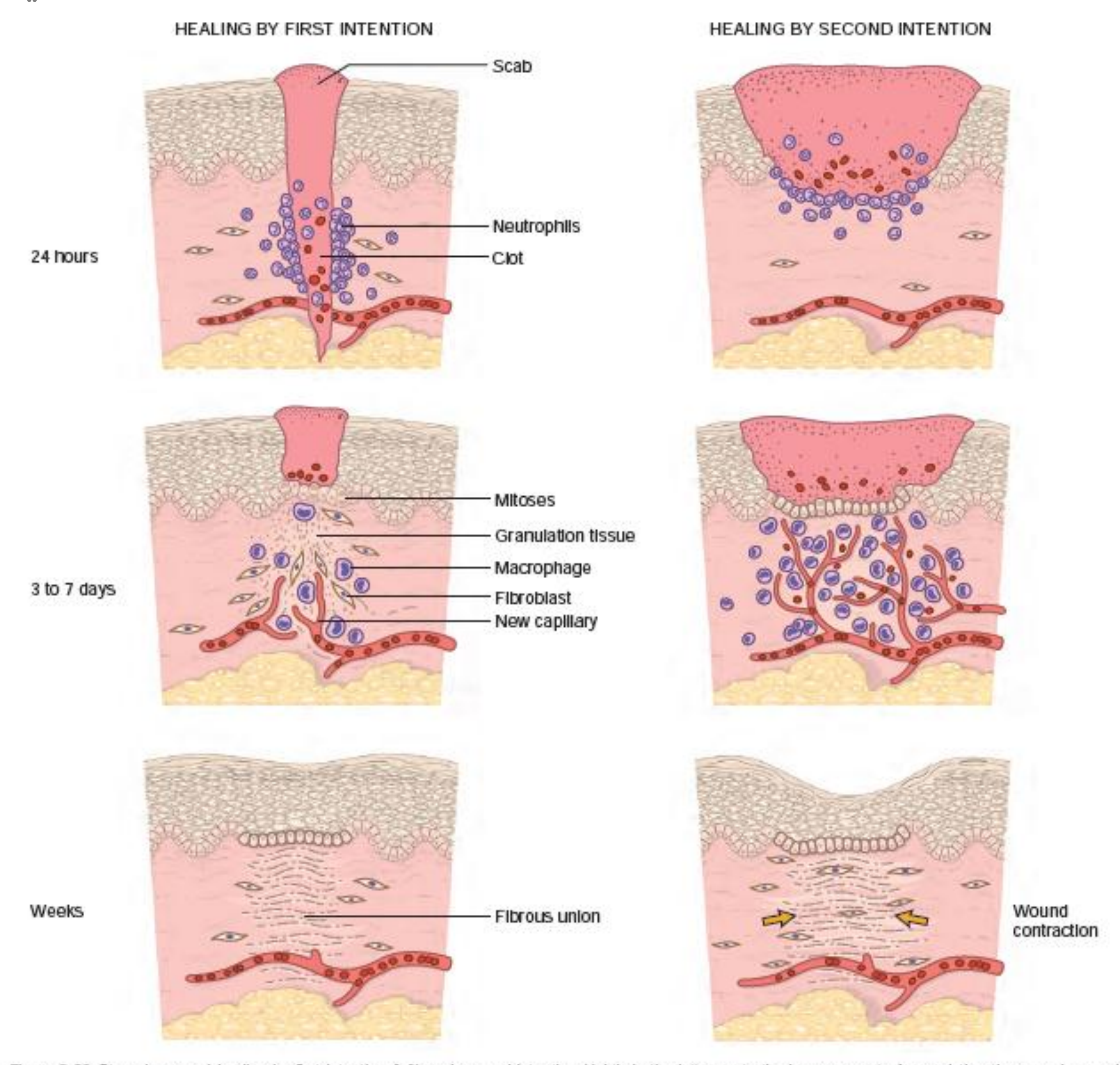


Figure 3-29 Steps in wound healing by first intention (left) and second intention (right). In the latter, note the large amount of granulation tissue and wound contraction.

متانة الجروح :

- عندما تزال قطب الخياطة في الاسبوع الأول فإن متانة الجرح تقدر بـ ١٠% من متانة الجلد السليم.
- لكن هذه المتانة تزداد في الآسابيع الاربعة التالي (((بسبب تفوق تكون الكولاجين على تفكيكه))) .
- و خلال ٣ أشهر تصل المتانة إلى ٧٠-٨٠%.

التغيرات المرضية في الترميم :

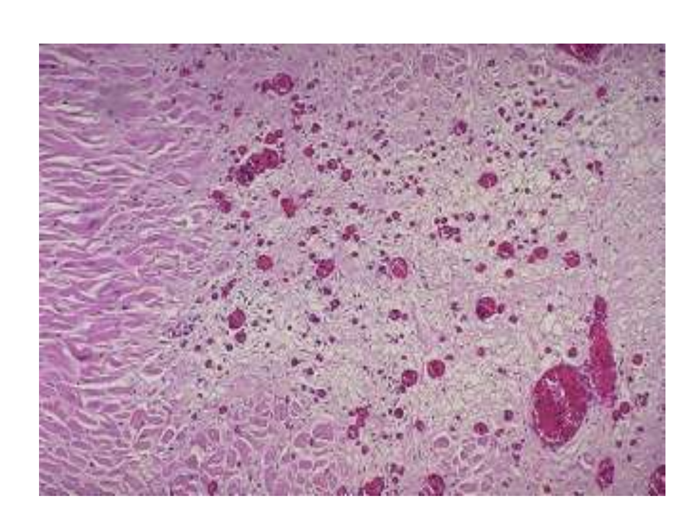
قد لا يكون شفاء الجروح بالصورة الطبيعية التي ذكرناها ، ويعود ذلك لأسباب عديدة منها ما هو داخلي ومنها الخارجي.

- **الانتان :** وهو العامل المهم الوحيد في تأخير الشفاء ، وذلك بتطاول مرحلة الالتهاب وبالتالي زيادة كمية النسيج المخربة.
- **التغذية** : تتداخل في ذلك أيضا ، فنقص الوارد البروتيني والفيتاميني (**C بالتحديد**) يؤخران تكون الكولاجين.
- **الغلوكوكورتيكوئيدات :** التي تملك خواص مثبطة للالتهاب ، ويمكن عند استخدامها أن تتكون **ندبات ضعيفة** لنقص كمية الياف الكولاجين
  استفادة سريرية : يستفاد من ذلك في انتانات القرنية حيث تعطى الغلوكوكورتيكوئيدات مع الصادات لمنع تكون الكثافات القرنية .
- **الشد الميكانيكي** : يضعف مقاومة الجروح أيضا.
- **اضطراب تروية منطقة الجرح :** من نقص تروية أو ركودة دموية .
- **وجود أجسام غريبة عن العضوية** : (زجاج ، معدن ، أقمشة ، خيوط ..) .
- **طبيعة النسيج المصاب و حجم الإصابة :** فالأنسجة ذات الخلايا غير المستقرة والمستقرة تترمم بشكل تام في الأذيات الصغيرة ، و بدرجات مقبولة في الأذيات الأكبر حيث تعود البنية النسيجية إلى ما كانت عليه تقريباً وبالتالي عودة وظيفة العضو .

أما النسيج ذو الخلايا الدائمة، فالترمم يكون بالنسيج الحبيبي الندبي وبالتالي يخسر العضو وظيفة هذا الجزء (القلب)

- **شدة الأذية و نوعها :**
  - في الالتهابات البسيطة للأجواف (البريتوان ، الجنب ، التامور) يعاد امتصاص كامل سوائل و بروتينات النتحة و يكون الترميم تاماً .
  - أما في حال الإنصبابات الشديدة فالفرصة أكبر لفشل آليات الامتصاص و تتعضى بعض هذه الانصبابات لتشكل نسيج ندبي معيق للوظيفة
  - و في حالات تنخر بؤر صغيرة من النسيج و المحافظة على الهيكل العام للنسيج فإن الترميم يكون تاماً .
  - أما في حال التنخر الواسع و ضياع هيكلية النسيج فالتليف و ضياع الوظيفة هو الغالب .
- إن الاضطراب في تكاثر الخلايا و انتاجها لعناصر السدى غير الخلوي قد يحدث في اندمال الأذيات التي تظهر في المراحل الأولى تطوراً طبيعياً ، فإنتاج كمية مفرطة من الكولاجين يؤدي إلى ما يعرف **بالجدرة keloid**، و هي ظاهرة ترتبط باستعداد موروث
  ((**استمرار ومتابعة تكون النسيج الحبيبي :** يبدو أن هناك استعداد وراثي لذلك حيث لا يتوقف تكون النسيج الضام الندبي بستره بالنسيج الظهاري وتتكون كتلة كبيرة من النسيج الليفي (الجدرة keloid))) .

فالجدرة Keloid هي : هي ظاهرة ترتبط باستعداد موروث ، و تحدث نتيجة إنتاج كمية مفرطة من الكولاجين ، و هذا يحصل نتيجة الاضطراب في تكاثر الخلايا و انتاجها لعناصر السدى غير الخلوي الذي قد يحدث في اندمال الأذيات التي تظهر في المراحل الأولى تطوراً طبيعياً .



- إن الآليات المرافقة لبعض الالتهابات المزمنة و التي تحرض على تركيب نسيج ضام ليفي معطل (التهاب المفاصل الرثواني، التليف الرئوي، التشمع) لاتختلف في جوهرها عن تلك المتحكمة بإندمال الجروح ، لكن هذه الآليات هنا تستمر بسبب التحريض الدائم (تفاعلات مناعية أو مناعية ذاتية) والتي يستمر معها اطلاق عوامل النمو المذكورة أو السيتوكينات الليفية أو عمل البروتياز . فالكولاجيناز التي تفكك الكولاجين في مرحلة التعديل من شفاء الجروح مسؤولة عن التخريب الواسع للمفاصل في التهاب المفاصل الرثواني .



❖ ❖ ❖ ❖ **نهاية بحث الإلتهاب** ❖ ❖ ❖ ❖

الأمراض الإنتانية

(الخط الصغير المائل للقراءة فقط)

ندرس في هذا الفصل آلية إحداث العامل الممرض للمرض و لا بد من ان نأخذ في الاعتبار عاملان مترابطان :

١. صفات العامل الممرض .
٢. استجابة المضيف للعامل الممرض .

تصنيف العوامل الإنتانية :

تختلف أبعاد العوامل الممرضة الإنتانية بين : 20nm و حتى 10m .

Prions

- **البريون** : هو بروتين المريض المتبدل ، يتسبب في امراض كثيرة معروفة
  ١. اعتلال الدماغ الإسفنجي Spongiform encephalopathy .
  ٢. Creutzfeldt - Jakob disease (CGD): يرافق زرع القرنية.
  ٣. Prion-association bovine spongiform encephalopathy – mad cow

- البريون الممرض Infectious prion protein ليس فيروساً : فهو لا يملك DNA or RNA .
- **إذاً ما هي ؟** هي بروتينات مقاومة لفعل الخمائر الحالة للبروتينات (protease) ، لكنها ترتبط مع بروتينات الإنسان الأخرى (و الموجودة في اغشية الخلايا) المتأثرة بالخمائر الحالة .
- و ارتباط البريون مع بروتينات الخلايا **ينشيء معقدات شاذة** تدخل الخلايا مخربة لها و محدثة اعتلال الدماغ الاسفنجي .

Viruses الحمات الراشحة

- **تعريفها :** هي عوامل حية مجبرة على العيش داخل خلايا المضيف لكونها لا تملك الجهاز الضروري لاستقلابها و تكاثرها .
- حجومها بين 20 – 300 nm لذا تشاهد بالمجهر الإلكتروني فقط .
- تصنف الحمات الراشحة إلى : DNA & RNAv حسب السلسلة الجينية التي تملكها .
- و بحسب شكل غطائها البروتيني (Capsid) : كروية الشكل إذا أخذ شكل عشريني الوجوه أو اسطوانية الشكل إذا أخذ الشكل اللولبي .
- تحدث الفيروسات الحصة الأكبر من إنتانات الإنسان و الحادة منها بشكل خاص .

- بعض الفيروسات لا يمكن للعضوية التخلص منها :
  - ✓ فتبقى لسنوات تتكاثر و تصبح مصدر عدوى للمحيط (HBV).
  - ✓ أو تبقى بشكل كامن قادرة أن تعود لنشاطها فيما بعد (Herpes zoster virus) الذي يسبب الحماق (جدري الماء) ، حيث قد تبقى كامنة في خلايا العقد الشوكية الخلفية لتنشط فيما بعد مسببة داء المنطقة.

- تلتصق بعض الفيروسات مع بعضها داخل الخلايا و تكون جسيمات ترى بالمجهر الضوئي تدعى مشتملات (inclusion bodies) :

١. تتضخم الخلايا المصابة بـ CMV و تبدي مشتملات نووية ضخمة ايوزينية التلون و اخرى أصغر حجماً هيولية محبة للهيماتوكسيلين .

٢. Herpes V تسبب مشتملات ضخمة نووية محاطة بهالة رائقة (لاحظ الصورة).

٣. قد تشكل بعض الفيروسات مشتملات صغيرة صعبة الرؤية HBV

٤. و بعض الفيروسات لا تكون هذه المشتملات HIV – EBV

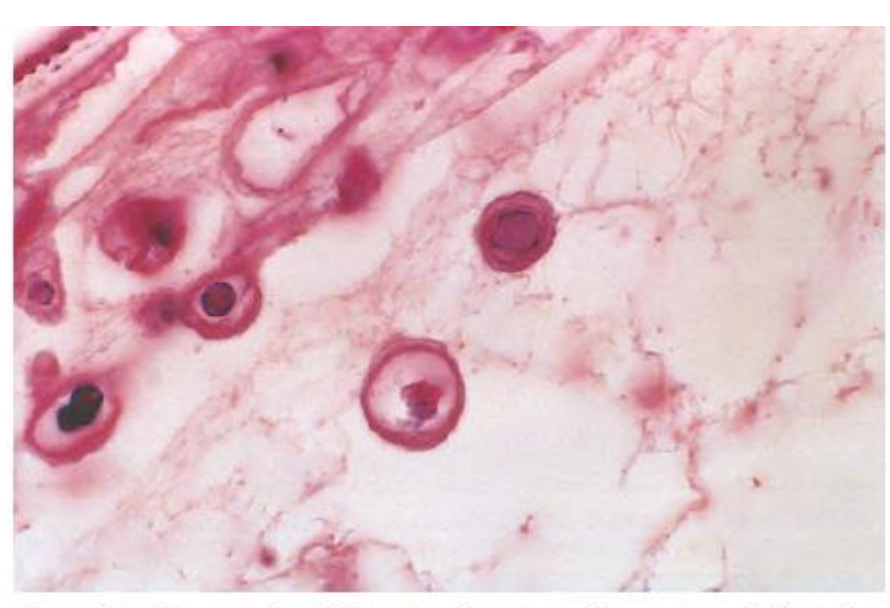


Figure 8-9 A herpesvirus blister showing glassy intranuclear viral inclusion bodies.

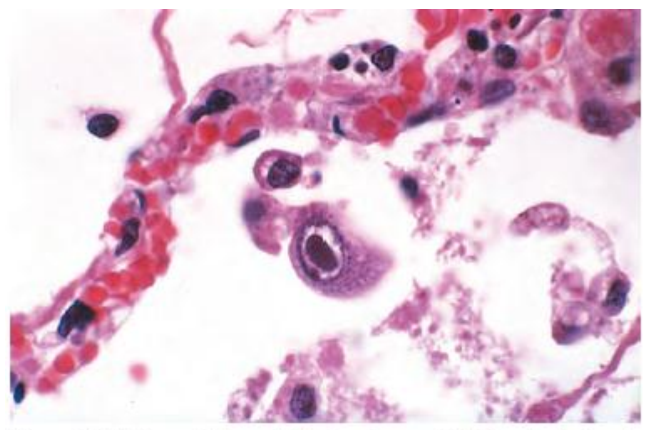


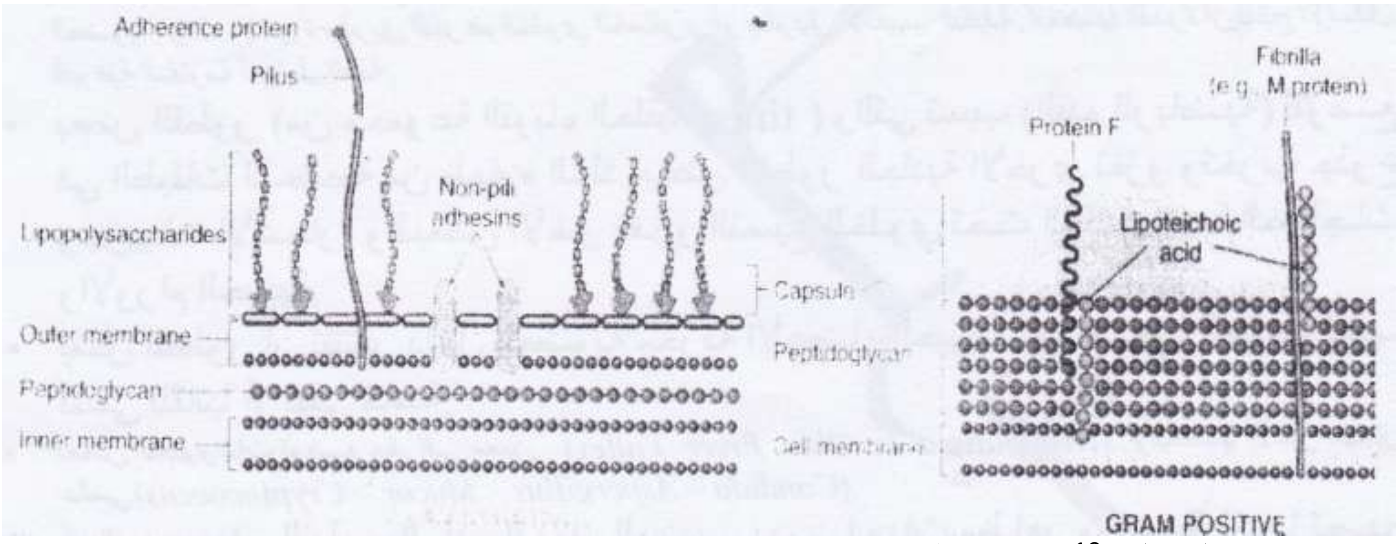
Figure 8-12 Cytomegalovirus: distinct nuclear and ill-defined cytoplasmic inclusions in the lung.

Bacteriophages, Plasmids, Transposons

- هي كائنات مجهرية **متبدلة جينياً** تحدث إنتاناً للجراثيم .
- علاقتها بالانتانات البشرية غير مباشرة ، فتحدث إنتاناً بشرياً بشكل غير مباشر و ذلك عند تبديل جينات الجراثيم لتصبح قادرة إمراضياً (بتغيير قدرتها على الالتصاق و تكوين الذيفانات و الخمائر) أو مقاومتها للأدوية .

الجراثيم Bacteria

- عوامل حية ما قبل خلوية تعوزها النوى و الشبكة الهيولية .
- هي تملك جداراً مكوناً من طبقتين من الشحوم المفسفرة Phospholipids يفصل بينهما طبقة من Peptidoglycan (في الجراثيم سلبية الغرام) أو من طبقة واحدة داخلية تحيط بها طبقة ال Peptidoglycan (الجراثيم إيجابية الغرام) .



- يعيش على جلدنا 10^{12} جرثومة (Staphylococcus epidermidis)
و في فمنا 10^{10} (Streptococcus mutans)
و 10^{14} في أمعائنا (Bacteroides) .

- بعض الجراثيم تبقى خارج الخلايا عند اجتياحها للعضوية و بعضها الأخر يتكاثر خارج و داخل الخلايا Mycobacterium spp .

Clamydias, Rickettsias, Mycoplasmas:

- توضع في مجموعة واحدة لأنها كالجراثيم تتكاثر بالانشطار و هي حساسة للصادات ، لكنها تفتقر لبعض المكونات :
  1. *فالخلل قد يكون في بناءها فالـ Mycoplasmas تملك جداراً مقاوماً .*
  2. *و قد يكون خللاً استقلابياً فالـ Clamydias غير قادرة على انتاج الـ ATP .*
  3. *الـ Rickettsias , Clamydiae مجبرة داخل الخلايا حيث تتكاثر داخل الجسيمات البالعة للخلايا الظهارية و هيولى الخلايا البطانية على التوالي .*

- يتسبب الانتان بـ Chlamydia trachomatis بالعقم عند النساء لتليف و تضيق الأقنية الناقلة للبيوض . و بالعمى بإحداثها التهاب الملتحمة الذي يتسبب بكثافات القرنية .
- تنتقل الـ Rickettsias عن طريق الحشرات المفصلية . القمل (التيفوس الوبائي) و القراد Ticks (الحمى Q و حمى الجبال الصخرية) .
تخرب الخلايا البطانية محدثة التهاب اوعية نزفي و هو المظهر الجلدي للمرض ، لكنها تتسبب بذات رئة عند

الرحالة ، التهاب كبد (الحمى Q) أو أذيات الجملة العصبية و الموت (Epidemic typhus , Rocky Mountain spotted fever) .

- Mycoplasmas و قريبتها Ureaplasma <u>**أصغر الكائنات التي تعيش حرة**</u> (125 – 300 nm) :
- تنتقل **Mycoplasmas** من المريض للسليم <u>مع رذاذ اللعاب</u> حيث ترتبط مع سطوح الخلايا الظهارية للطرق التنفسية مسببة ذات رئة غير وصفية تتميز برشاحة التهابية حول القصيبات من خلايا لمفاوية و بلازمية .
- **Ureaplasma** تنتقل <u>بالطريق التناسلي</u> و تتسبب بالتهاب إحليل بغير البنيات.

Fungi الفطور

- *خلايا ذات جدار سميك يحوي الـ Ergosterol و تنمو بالتكاثر الجنسي التام داخل المختبر و بالتكاثر اللاجنسي في العضوية . و هذه الأخيرة بطريق التبرعم الخلوي الخمائري أو بطريق الأنابيب الدقيقة . لبعضها لقدرة أن تنتج الاشكال البوغية المقاومة لعوامل البيئة .*
- بعض الفطور (من مجموعة القوباء الحلقية Tinea) و التي تسبب (<u>القدم الرياضية</u>) تتوضع في <u>الطبقات السطحية من ظهارة الجلد</u> .

  بعض الفطور الجلدية الاخرى تغزو و تخرب <u>جذوع و جريبات الأشعار</u> .

  و البعض الأخر تغزو <u>النسيج الخلوي تحت الجلد</u> مسببة الخراجات و الأورام الحبيبية.
- يمكن للفطور أن تنتشر داخل العضوية مخربةً الأعضاء الحيوية عند ضعف المناعة لكنها تشفى تلقائياً أو تبقى كامنة .
- *بعض الفطور ذات توضع جغرافي معين (Histoplasma in Ohio River Valley) .*

  و لبعضها الأخر انتشار عالمي (Candida – Aspergillus – Mucor – Cryptococcus) .
- تستعمر بعض الفطور الجلد و الجهاز الهضمي بدون احداث مظاهر مرضية ، لكنها تصبح انتهازية و ممرضة عند مرضى عوز المناعة فتنخر الأنسجة و تسبب النزف و غيرها من الأذيات بدون ارتكاسات التهابية ، و غالباً ما يكون مرضى نقص المناعة المكتسب ضحايا لهذه الفطور .

Protozoal Parasites الطفيليات الأوالي

- *هي كائنات حية وحيدة الخلية منواة متحركة ، و هي المسبب الأول للأمراض و الموت في الدول النامية (مليون وفاة سنوياً بالملاريا) .*
- *الشكل الأبسط لها هو التريكوموناس Trichomonas التي تملك شكل وحيد السوط . تنتقل بالطريق الجنسي و تستعمر المهبل و الإحليل الذكري .*
- *أما الأكثر خطورة في الأنبوب الهضمي فهو E.Histolytica & G.Lamblia و لكليهما شكلان :*
  1. *شكل إنتاشي (إحيائي) متحرك يلتصق على جدران الخلايا البطانية أو يمكن أن يغزو الأنسجة (E. Histolytica)*
  2. *شكل غير متحرك ، كيسي و الذي يسبب العدوى بالإنتان عندما يدخل الجهاز الهضمي (يملك محفظة من الكيتين Chitin المقاوم لحموضة المعدة) .*

الأوالي التي تعيش في المصورة Trypanosome brucei (تسبب داء النوم الإفريقي) أو في الكريات الحمراء Plasmodium spp أو في البالعات الكبيرة Leishmania spp ، تنتقل بلسعات العامل الناقل حيث تتكاثر فيه خارج الخلايا .

الـ **Toxoplasma** طفيلي داخل الخلايا يتسبب في انتان شديد عند فاقدي المناعة الخلوية (مرضى AIDS) ، و يحدث عند أكل الكيسات الموجودة داخل عضلات الحيوان المصاب .

الديدان Helminths

- *هي كائنات حية عالية التمايز متعددة الخلايا ، ذات دورة حياة مركبة ، من دورة حياة جنسية في المضيف النهائي و تضاعف لا جنسي في المضيف الوسيط أو الناقل .*
- *و هكذا بحسب الطفيلي قد يكون الإنسان مضيف نهائي أو مضيف وسيط ، فقد يحوي الطفيلي التام التكون (ascaris) أو الأشكال غير الناضجة (Toxocara canis) أو اليرقة عديمة الجنس (Echinococcus) .*
- *و عندما تستقر الدودة الناضجة عند الإنسان لا تتكاثر لكنها تنتج البيوض أو اليرقات التي تتجه نحو الطور الثاني من حلقة التطور، يستثنى من ذلك Strongyloides التي يمكن ليرقتها أن تعيش في المعي و بنفس الوقت تسبب إنتان ساحق بالعدوى الذاتية عند ضعيفي المناعة .*
- و يلاحظ أمران هامان في رد فعل العضوية تجاه الديدان :

١) إن رد الفعل الالتهابي غالباً ما يكون تجاه البيوض و ليس تجاه الديدان الكهلة .

٢) ترتبط شدة الإرتكاس بعدد البيوض في العضوية .

تقسم الديدان إلى ثلاث مجموعات:

١- ***ديدان اسطوانية (غير مقطعة) :*** *ذات غلاف كولاجيني و هي ديدان مدورة (nematoides) و تشمل Ascaris , Strongyloides , hookworms من الديدان المعوية و الـ Trichinella , Filariae من الديدان التي تغزو الأنسجة .*

٢- ***ديدان مسطحة :*** *و هي ذات رأس (Scolex) يتبرعم عنه شريط من القطع المسطحة (Proglottids) يغطيها غشاء ذو قدرة امتصاصية . تشمل الدودة الوحيدة Fish tapeworm , peef , Pork و اليرقة الكيسية للدودة الوحيدة .*

٣- ***الديدان المثقبة Trematodes :*** *و هي تشبه ورقة الشجر ، و تشمل المثقبة الكبدية الأسيوية ، والمثقبة الرئوية ، و الشيستوزوم الدموية (Asian liver and lung flukes – blood-dwelling schistosomes) .*

الطفيليات الخارجية

- حشرات منها القمل Lice – بق الفراش Bedbugs – البراغيث Fleas ، أو من العناكب كهامة الجرب mites و القراد ticks و التي تعلق و تعيش على أو داخل ظهارة الجلد .

  و تسبب هذه الحشرات الحكة و السحجات ، بينما تشكل هامة الجرب أنفاق داخل الطبقة المتقرنة من ظهارة الجلد .
- و نشاهد مكان اللسعات و حول بعض أقسام فم الحشرة رشاحة التهابية من اللمفاويات و البالعات الكبيرة و الحمضات .

طرق دخول العامل الممرض – و عوامل قاومته

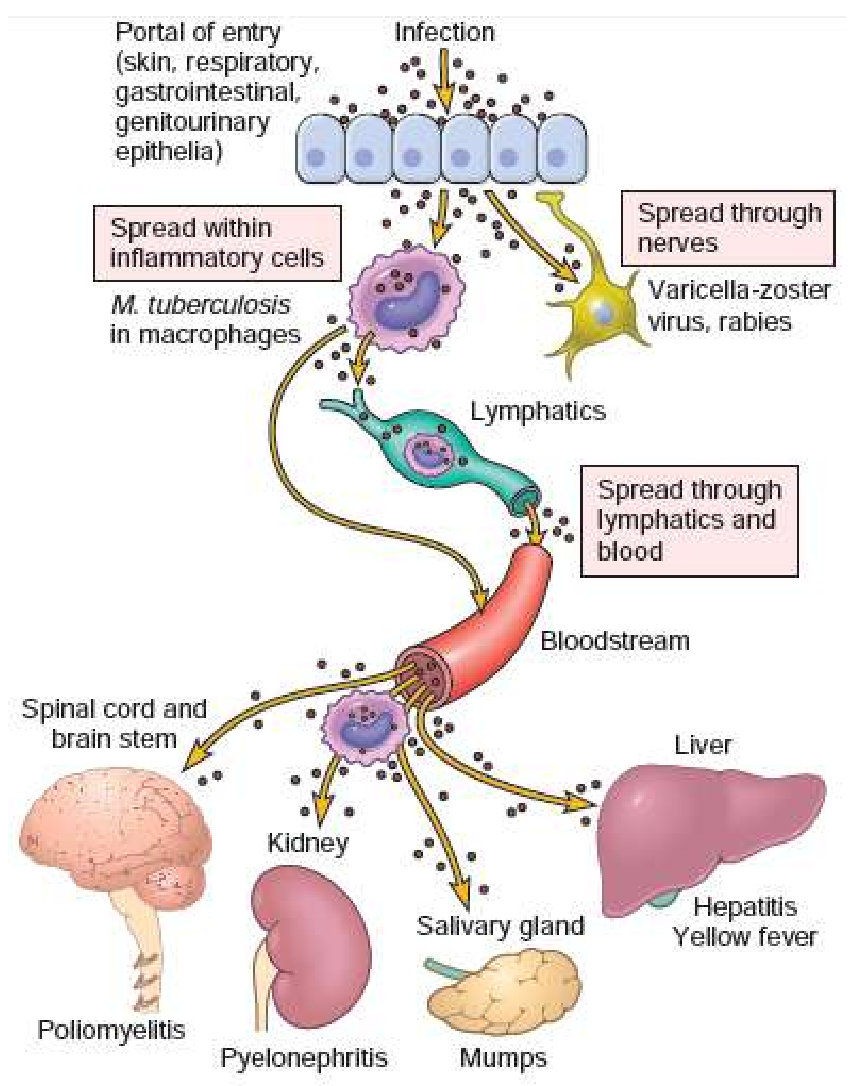


Figure 8-1 Routes of entry and dissemination of microbes. To enter the body, microbes penetrate the epithelial or mucosal barriers. Infection may remain localized at the site of entry or spread to other sites in the body. Most common microbes (selected examples are shown) spread through the lymphatics or bloodstream (either freely or within inflammatory cells). However, certain viruses and bacterial toxins may also travel through nerves. (Adapted from Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)

الجلد :

- يعيش على الجلد الطبيعي العديد من الجراثيم و الفطور بيما في ذلك بعضها الكامن أو الانتهازي (S.epidermidis – C.albicans) . ويشكل الجلد بطبقته المتقرنة المتجددة حاجزاً أمام تقدم هذه المكروبات ، كما تثبط جموضة الجلد (5.5) متآزرة مع وجود غطاء من الحموض الدسمة نمو الجراثيم .
- من جهة أخرى فالجلد الرطب مكان سهل لاختراقه :

(Human papilloma virus /HPV/ - Treponema pallidum) تخترقان الجلد الدافىء الرطب السليم و تحدث العدوى مع الاتصال الجنسي .

و إن الالتهاب السطحي (الطبقة المتقرنة) بالعنقوديات المذهبة أو بالفطور يتفاقم بوجود الحرارة و الرطوبة .

- تخترق يرقة Schistosome المنطلقة من حلزون الماء العذب الجلد بإطلاقها مجموعة من الخمائر الحالة (collagenase , Elastase..) و التي تحل المواد خارج الخلايا .
- معظم الجراثيم تخترق الجلد في أماكن التمزق (مجهري أو عياني)
  أو من خلال الأدوات الطبية (القثاطر ، المحاقن ...) سواء للمرضى أو للجهاز الطبي العامل (HCV ، HIV , HBV)
  أو تخترقه مع لسعات الحشرات (قمل و براغيث و بعوض ، ذباب ..) مسببةً مدخلاً لمرور الجراثيم و الفطور المبتذلة أو بعض العوامل الممرضة التي تنقلها :
  (Arboviruses / yellow fever and encephalitis – Protozonas / malaria , Leishmaniasis – helminthes / filariasis)

الطرق البولية التناسلية Urogenital tract:

- إن التبول بشكل متكرر ينظف الطرق البولية و يحرم الجراثيم من الوقت الضروري لتكاثرها على سطوح الطرق البولية .
- تصاب النساء بالتهاب الطرق البولية أكثر من الرجال (1/10) و ذلك لقصر المسافة بين الجلد و المثانة (طول الإحليل 20/5 cm) و بالتالي سهولة وصول العامل الممرض ، بينما يصاب الأطفال الذين يعانون من تشوهات بنيوية (تضيق أو انسداد أو جذر إحليلي مثاني) بالتهابات طرق بولية متكررة .
- عندما ينتشر الإنتان من المثانة إلى الكلية عبر الحالب يسبب التهاب حويضة و كلية حاد أو مزمن (المسبب الأعظم للقصور الكلوي) .

- تدخل عن هذا الطريق (في معظم الحالات الحادة) :
  - الزمر الجرثومية المتواجدة على جلد العجان (E.coli) خاصة لوجود أهداب تساعد في الحركة و قدرتها على الالتصاق .
  - العوامل المنتقلة بالطريق الجنسي (Gonococcus) .
- أما الإنتانات المزمنة فتسببها غالباً Proteus , Pseudomonas , Klebsiella , Enterococcus و التي غالباً ما تكون معندة على الأدوية .

الطرق التنفسية Respiratory tract:

- يدخل الطرق التنفسية مع الهواء يومياً ما يقارب 10000 من المتعضيات الدقيقة . و مسافة مرورها عميقاً تعود جزئياً لحجم هذه المتعضيات (الأنف و البلعوم / القصبات / الأسناخ 5 mm) .
- يسهل وجود أذية في الظهارة التنفسية (التدخين – الداء الكيسي الليفي) للعوامل الحية احداثها للانتان التنفسي ، و كذلك بوجود التنبيب التنفسي – استنشاق مفرزات المعدة .
- يمكن للعوامل الممرضة تجنب و تجاوز الحاجز المخاطي الهدبي بالتصاقها بواسطة Hemagglutinis على مركبات Carbohydrates الموجودة في أغشية الخلايا الظهارية للطرق التنفسية النهائية و الحنجرة (Influenza virus) .

و أكثر من ذلك تستعمل فيروسات الانفلونزا و نظيرتها و فيروسات النكاف خميرة neuraminidase لتجعل مخاط الطرق التنفسية أقل لزوجة فيصبح أقل مقدرة على حجزها فتسهل لنفسها اختراقه .

- بعض العوامل الممرضة (H.influenzae) تثبط حركة أهداب الخلايا الظهارية التنفسية .
- بعض العوامل الممرضة غير قادرة أن تلتصق على الخلايا الظهارية / Streptococcus pneumonia) Staphylococcus spp) وغالباً ما تنتهز وجود أذية ظهارية قد أحدثتها الفيروسات لتحدث بالتالي انتاناً ثانوياً.
- عصيات التدرن تستطيع اختراق الحاجز التنفسي بمقاومتها بلعمة البالعات الكبيرة .
- و الفطور الانتهازية تحدث انتاناً تنفسياً عند ضعف المناعة الخلوية أو بانخفاض عدد الكريات البيض الشديد.

الطريق الهضمي Intestinal tract:

- معظم المتعضيات التي تحدث انتاناً هضمياً تمر مع الطعام أو الشراب .

يتضمن الجدار الدفاعي لهذا الطريق :

١. مفرز المعدة الحامضي .
٢. طبقة المخاط اللزجة التي تبطن الأنبوب الهضمي .
٣. الخمائر البنكرياسية الحالة و المطهرات الصفراوية .
٤. الأضداد المفرزة من نوع IgA و التي تطلقها اللمفاويات B الموجودة في النسيج اللمفاوي المخاطي (Mucusa-Associated Lymphoid Tissues / MALT)

- ✓ يجب على المتعضيات الممرضة المنافسة مع الزمر المتعايشة على الغذاء .
- ✓ و تطرد جميع هذه المتعضيات بطريقة دورية مع التبرز .

تضعف مقاومة العوامل الممرضة في الجهاز الهضمي عند :

١) انخفاض جموضة المعدة .
٢) المضادات الحيوية التي تخل توازن الزمرة الطبيعية .
٣) ضعف الحركات الحوية .
٤) انسداد الأمعاء .

- تهضم بالعصارات الهاضمة معظم الفيروسات و القليل منها يقاوم الهضم (HAV, Rotaviruses, Reoviruses)
- **Rotaviruses:** تخرب الخلايا الظهارية التي تجتاحها.
- **Reoviruses:** تمر عبر خلايا M من المخاطية دون احداث أية أذية موضعية لتنتشر عبر التيار الدموي.

تحدث الجراثيم ذات الإمراضية المعوية امراضها بآليات مختلفة :

١) بعض الجراثيم تطلق أثناء نموها و تكاثرها في الأطعمة ذيفانات معوية التأثير (some Staphylococcus strains) تحدث عند تناولها انسماماً غذائياً بدون وجود جراثيم متكاثرة في الأمعاء .
٢) تتوضع بعض الجراثيم في طبقة المخاط المبطنة للمعي و تفرز ذيفاناً خارجياً يتداخل في استقلاب الخلايا الظهارية و يجبرها على إطراح كميات كبيرة من الماء و الأملاح (V.cholerae, Toxigenic E.Coli) أو تحدث أذية و ارتكاساً التهابياً H.p .
٣) تحتاج بعض الجراثيم (Shigella , Salmonella , Campylobacter) الخلايا الظهارية و الصفيحة الخاصة لتحدث تخريباً و تنخراً و تقرحاً و التهاباً و نزفاً (محدثة ما يدعى سريرياً بالزحار Dysentery) .
٤) العصيات التيفية S.typhi تمر عبر الخلايا الظهارية ثم ضمن البالعات الكبيرة إلى لويحات باير و العقد المساريقية حيث تتكاثر ثم تمر عبر الدم .

- **الفطور :** تحدث الفطور إنتاناً هضمياً عند ضعيفي المناعة فقط .
  تحدث المبيضات البيض Candida انتاناً في مخاطية الفم او انتاناً في المري لكنها قد تحدث انتاناً معوياً أو تنتشر جهازياً أيضاً .
- **الطفيليات :** العدوى بالطفيليات تحدث من خلال مرور البيوض فقط لأنها تقاوم حموضة المعدة ، حيث يتحول الشكل الإعاشي الذي يتثبت على أغلفة الخلايا الظهارية .
- تتثبت Lambila على الحافة الفرجونية للخلايا الظهارية (على الزغيبات) محدثةً بسوء امتصاص معوي .
- E.histolytica: تحدث حل خلوي بآلية التلامس الخلوي مشابهة لتلك التي تستخدمها الخلايا اللمفاوية T السامة حيث تطلق بروتين محدث للقنيات و الذي يتسبب بقتل الخلايا الهدف.

تحدث الديدان في الجهاز الهضمي أمراضاً :

- عندما تصل لأعداد كبيرة (سد الأمعاء) .
- أو لتوضعها في أماكن خارج لمعة المعي (أذّية و تخريب الطرق الصفراوية) .
- بإحداثها فقر الدم بنقص الحديد للنزف أو مشاركة الطعام .
- نقص فيتامينات .
- بمرور يرقاتها إلى الدم و من ثم الأجهزة الأخرى .

انتشار العوامل الممرضة في العضوية

- تنتشر العوامل الممرضة بسرعة على امتداد سطوح الظهارات الرطبة للأمعاء و الرئة و السبل البولية التناسلية و بشكل بطيء أو حتى لا ينتشر على الجلد الجاف .
  و العديد من العوامل الممرضة لا تنتشر عبر الظهارات بل تتكاثر في طبقاتها السطحية فقط (HPV) .
  و البعض قادرة على اختراقها (العقديات و العنقوديات التي تفرز خميرة الهيالورونيداز Hyaluronidase التي تفكك السدى بين خلايا المضيف) .
- تتبع مسالك انتشار العامل الممرض المناطق الأقل مقاومة من النسيج و كذلك مسير الطرق اللمفاوية و الدموية (تسبب العنقوديات خراجة جلدية Furuncle يتلوها انتان العقد اللمفاوية للمنطقة و أحياناً انتان دم Bacterenea ، و حين تتوقف في الأعضاء البعيدة تشكل مستعمرات جرثومية في هذه الأماكن بعيداً عن الأفة السطحية الاولية – القلب ، الكبد ، الدماغ ، الطحال و العظام) .

- و تنتقل العوامل الممرضة في الدم بطرق مختلفة :

١. فالـ HBV & polioviruses و معظم الجراثيم و الفطور و بعض الطفيليات الأوالي (African trypanosomes) و كل الديدان **تنتشر حرة في المصورة** .
٢. الـ Toxoplasma , Leishmania , Mycobacterium , CMV , HIV , Herpesviruses جميعها **تنتقل ضمن الكريات البيضاء .**
٣. بعض الفيروسات Colorado tick fever virus و الطفيليات Plasmodium **تنقل داخل الكريات الحمراء .**

قد ينشأ عن وجود (أثناء مروره) العامل الممرض في الدم أعراض عامة للإنتان في مقدمتها الحمى و التي يسببها تحرير Cytokines من الكريات البيضاء كإستجابة للذيفانات الداخلية للجراثيم .

إن دخول جرعات كبيرة من الجراثيم المقيحة و بعض الطفيليات (Plasmodium) إلى التيار الدموي قد يتسبب بالموت .

تسمى بؤر الإنتان المنتشرة في الأعضاء و الناجمة عن وصول العامل الممرض بالتيار الدموي بالبؤر الثانوية و غالباً ما تكون كثيرة في **العضو الواحد** (البؤر الدخنية الرؤية في التدرن)
أو في **عدد من الأعضاء** (الخراجات الصغيرة المنتشرة في الكلية و الأمعاء و الجلد الناجمة عن الصمات الجرثومية في إنتان الدم الناجم عن انتان دسامات الأبهر بالعنقوديات) .

تنتشر العوامل الممرضة بسرعة عبر المصليات المبطنة للجنب و الخلب و السحايا .

في بعض الأحيان تسبب العوامل الممرضة أعراض و مظاهر مرضية في أماكن بعيدة عن مكان دخولها :

١. تسبب **Chickenpox virus** التي تدخل عن طريق الرئة اندفاعات جلدية .

٢. تسبب **Polioviruses** التي تدخل عن طريق الأمعاء أضراراً في العصبونات المحركة من النخاع الشوكي .

٣. تسبب **Schistosoma mansoni** التي تدخل عن طريق الجلد مستعمرات في الدوران البوابي و البريتوان مسببةً الأذية للكبد و الأمعاء .

٤. تتوضع **Varicella-zoster virus** بعد الطور الدموي في العقد الشوكية الخلفية و يمكن لها بعد ذلك أن تنتشر عبر الأعصاب لتتظاهر بداء المنطقة .

٥. يمكن أن يتسبب العامل الممرض للجنين بأذية مختلفة الشدة إذا وصل إليه عن طريق الدم من الأم أو عن الطرق التناسلية أثناء عبوره المشيمة و الاغشية الأمنيوسية ، فقد تتسبب انتانات المشيمة و الجنين الجرثومية بالولادة الباكرة أو Stillbirth . و قد تتسبب الإنتانات الفيروسية Maldevelopment للجنين و ذلك تبعاً لوقت الإصابة :

- ✓ فإنتان الحصبة في الثلث الأول من للحمل يتسبب في أمراض القلب الخلقية Mental retardation , cataracts , deafness in the infant
- ✓ بينما الأضرار قليلة في انتان الثلث الاخير
- ✓ يتسبب دخول Treponemes بظهور مظاهر السفلس إذا كان الدخول في نهاية الثلث الثاني للحمل، فيصاب بانتان عظم و غضروف شديد Osteochondritis و انتان ما حول العظام Periostitis يقود لآفات عظمية عديدة .

- و لكون الجنين يتلقى من والدته عبر المشيمة الغلوبولينات المناعية و ليس اللمفاويات المتحسسة فإن عوامل ممرضة انتهازية كالتي تشاهد مرافقة للـ AIDS : (CMV , Herpesviruses , Toxoplasma) يمكن أن تسبب له أذيات شديدة و يمكن أن تنتقل العوامل الممرضة الفيروسية و الجرثومية خلال الولادة من الأم إلى الجنين محدثة إنتاناً فيه (HIV , HBV , Chlamydia) .

إطراح العوامل الممرضة من العضوية

- لفهم طريقة العدوى لا تقل معرفة طرق اطراح العامل الممرض أهمية عن أهمية طريق دخوله . إن آليات اطراح العامل الممرض من المضيف مسؤولة عن طرق و سبل العدوى .
  تشمل هذه السبل : الجلد ، السعال ، العطاس ، التبول و التبرز .
- قد تبقى العوامل التي تطرح مع البراز بأشكال مقاومة لجفاف البيئة المحيطة (Bacterial spores , protozoal cysts , nematode eggs) في المحيط لفترة طويلة .
  بينما عوامل أخرى (الفيروسات) الضعيفة المقاومة في المحيط يجب أن تمر من المريض إلى السليم خلال فترة قصيرة و مباشرة في بعض الأحيان .
- يمثل تلوث الطعام و المياه بالعوامل الإنتانية المطروحة بالبراز أسباباً ضرورية لحدوث الجائحات بهذه العوامل المستوطنة و الجائحة .
- الفيروسات التي تتناول الغدد اللعابية (Herpes viruses , Mumps virus) تطرح خلال الكلام ، الغناء ، التقبيل و البصاق .
- كل انواع العوامل الممرضة يمكن أن تنتقل عن طريق تلاصق الأغشية أو الإتصال الجنسي بما في ذلك الفيروسات (Herpes virus , HPV , HBV , HIV , Chlamydia , Pallidum , Gonorrhoeae , Candida , Trichomonas , Pubis , Carb lice) . ,
- العوامل التي تنتقل عن طريق الحشرات التي تمتص الدم يجب أن تكون متواجدة في الدم لحظة لسع الحشرات الناقلة لها تنتقل في مرحلة وسيطة إلى الحشرة ثم إلى الهدف عن طريق لسع السليم ثم تنتقل إلى العضو الهدف و الذي يمكن أن يكون الدماغ في Viral encephalitis و الكبد و الطحال في Leishmania donovani أو حتى القلب في Trypanosoma cruzi in Chagas disease .

احداث العوامل الإنتانية للأمراض

- تحدث الأذية لنسج المضيف بثلاث آليات :
  1. بتماس العامل الممرض لخلايا المضيف أو دخولها إليها .
  2. بتحريرها الذيفانات الداخلية و الخارجية التي تقتل الخلايا ، أو بإطلاق الخمائر التي تحلل و تخرب مكونات الأنسجة أو تؤذي الأوعية الدموية مسببةً نقص تروية .
  3. بإحداثها استجابة مناعية لدى المضيف تخرب العناصر النسيجية . و يتم ذلك بآلية المناعة الوسيطة .

- و نتناول هنا بعض الآليات الخاصة لإحداث الأذيات التي تتسبب بها الإنتانات بالفيروسات و بعض الجراثيم .

<u>أليات إحداث الفيروسات للأذية :</u>

- تتسبب الفيروسات بأذية المضيف من خلال دخولها إلى خلاياه و تسخيرها لتتضاعف ضمنها . فالفيروسات تملك بروتينات سطحية نوعية رابطة (Ligands) ترتبط مع بروتينات أغشية خلايا المضيف النوعية (receptors) و معظم هذه البروتينات ذات وظائف معروفة :
  - HIV يرتبط مع CD4 المختصة بتفعيل اللمفاويات T و مستقبلات Chemokines.
  - EBV يرتبط مع مستقبلات المتممة على أغشية البالعات الكبيرة.
  - Rhinoviruses ترتبط مع جزيء الالتصاق داخل الخلوي Intercellular adhesion molecular 1 (ICAM 1) المتوضع على سطوح الخلايا المخاطية.
- و قد حددت الدراسات بالـ X-ray Crystallographie الأقسام النوعية من بروتينات التعلق لعدد كبيرة من الفيروسات و التي ترتبط مع مستقبلات خلايا المضيف .
- إن أساس آلية الإنحياز الفيروسي Viral tropism يفسر بوجود أو غياب الأقسام البروتينية من أغشية خلايا المضيف التي تستخدم من قبل الفيروسات كمستقبلات التصاق ، **<u>أي ميل فيروسات ما لإنتان خلايا بالذات و دون غيرها .</u>** (<u>هذا هو السبب الأول إذاً</u>)

<u>فمثلاً :</u> تتضاعف فيروسات الإنفلونزا في خلايا الظهارة التنفسية التي تظهر خميرة Protease الضرورية لتحطيم و تفعيل مركب Hemagglutinin الموجود على سطح الفيروس.

- أما <u>السبب الجوهري الثاني</u> للإنحياز فهو **<u>إمكانية تضاعف الفيروس داخل خلية ما فقط دون غيرها</u>** .

<u>مثلاً :</u> JC papovirus الذي يتسبب بـ Leukoencephalopathy تقتصر على الخلايا الدبقية قليلة التغصنات في الجملة العصبية المركزية لأن محرض تضاعف و تكون سلاسل الـ DNA الفيروسية تتفعل فقط في هذه الخلايا و لا تتفعل في خلايا العصبونات أو الخلايا البطانية .

- بعد تعلق الفيروس بجدار الخلية يخترق غشاءها الخلوي بالكامل أو فقط الجزء الحاوي المورثة و خميرة البوليميراز الأساسية Essential polymerase و ذلك :
  1. بعبور كامل الفيروس عبر الغشاء الخلوي .
  2. باندماج غلاف الفيروس بالغشاء الخلوي .
  3. بتكون حويصل بلعمة جزء من غلافه المستقبل الذي ارتبط به الفيروس (receptor-mediated endocytosis) .
  4. يخلع الفيروس غلافه داخل الخلية و ينفصل الخيط الوراثي عن بقية المكونات (يفقد قدرته الإمراضية Losse of infectivity) .
  5. تتضاعف السلسلة الوراثية للفيروس مستخدمة خمائر خاصة بكل عائلة من الفيروسات .
  6. و تستخدم عضيات الخلية لتركيب بقية مكونات الفيروس و التي تجتمع معاً في الهيولى أو النواة لتكون الفيروس الكامل . الذي ينطلق من الخلية مباشرةً (الفيروسات غير المحفظة) ، أو تتبرعم من خلال الأغشية الخلوية (في الفيروسات المحفظة) .

<u>فالحمات تقتل خلايا المضيف و تسبب الأذية النسيجية بـ:</u>

١. بتعطيلها تركيب RNA , DNA , proteins الخاصة بالخلايا المضيفة .

<u>مثال :</u> تعطل Polioviruses خميرة Cap-binding protein عن ترجمة mRNA الخلوية و تبقى هذه الخميرة فعالة تجاه mRNA الخاص بالحمة .

٢. بإحداثها تغيرات بالتالي خلل في الأغشية الخلوية من خلال اندماج بروتينات الحمة مع بروتينات هذه الأغشية (HIV , measles , herpesviruses) .

٣. بتضاعف الحمة داخل الخلايا المضيفة ثم تنحل هذه الخلايا (انحلال الخلايا الظهارية بإنتانها بـ influenzaviruses , rhiovirus . و انحلال الخلايا الكبدية بـ Yellow fever virus و انحلال الخلايا العصبية بـ Poliovirus .

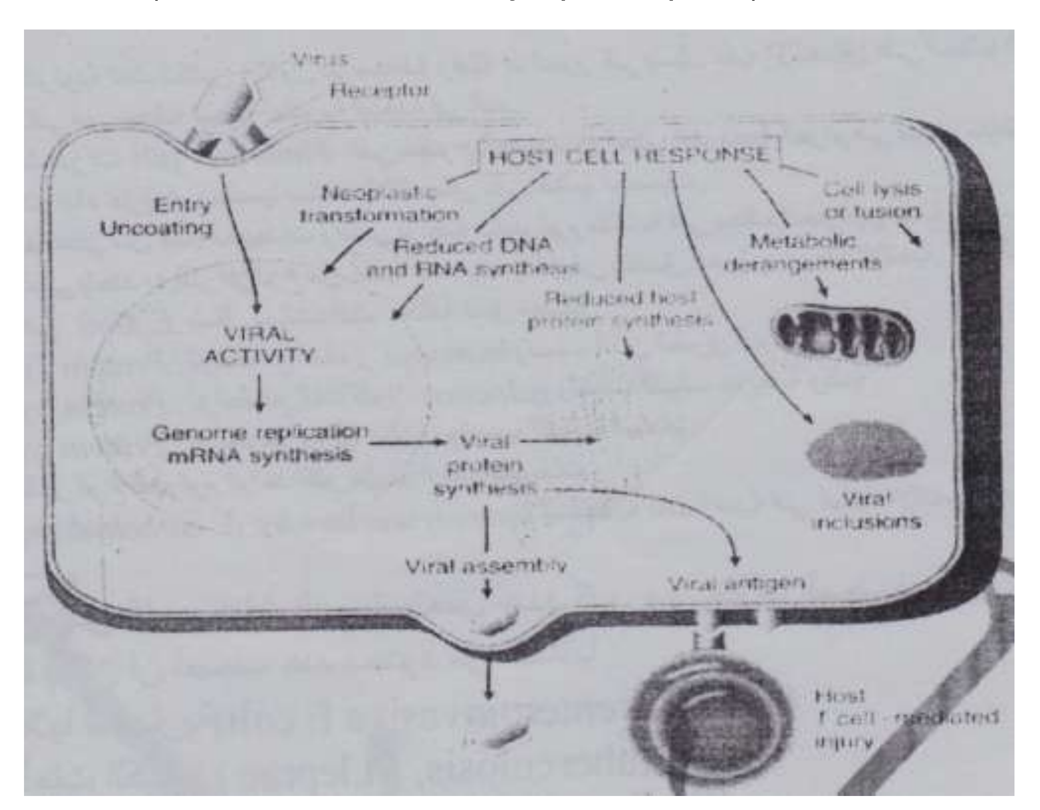
٤. وجود بروتينات الفيروس على سطوح أو ضمن الأغشية الخلوية للخلايا يجعلها هدفاً للجهاز المناعي الذي يعتبرها غيرية . (في قصور الكبد الحاد المرافق لـ HBV ، حيث يتسرع و يشتد بارتباط Fas ligands الموجودة على Cytotoxic T lymphocytes بمستقبلاته على سطوح الخلايا الكبدية محرضة بذلك الموت الخلوي المبرمج Apoptosis) . (Respiratory syncytial virus المسبب الرئيسي لإنتان الطرق التنفسية السفلية عند الولدان : تسبب إطلاق IL4 & IL5 من الخلايا Th 2-type. و هذه السيتوكينات تفعل الخلايا Mast cell & eosinophyls التي تطلق وسائطها الكيماوية التي تسبب الأعراض الربوية) .

٥. قد تسبب خللاً في وسائل الدفاع و بالتالي تهيىء للإنتانات الأخرى (الجرثومية مثلاً) (فالإنتانات التنفسية الفيروسية تخرب الطبقة المخاطية و الطبقة الظهارية فتؤهب للإنتانات بالمكورات الرئوية – أما HIV فيعطل اللمفاويات CD4 helper و يفتح الباب واسعاً للعوامل الإنتانية الإنتهازية) .

٦. تخريب بعض الخلايا بانتانها الفيروسي قد يؤذي خلايا أخرى ترتبط معها (ضمور العضلات الهيكلية بعد تخريب العصبونات الحركية في القرون الأمامية للنخاع الشوكي) .

٧. إن استعمار الفيروس لبعض الخلايا قد يكون تحت حاد و لفترة طويلة من الزمن Subacute sclerosing panencephalitis caused by measles virus يتظاهر بضرر كبير عندما ينشط الفيروس في شكل حاد Severe progressive encephalitis .

٨. بعض الفيروسات تتداخل محرضة الخلايا على التكاثر و الإنفلات من المنظمات الداخلية الفيزيولوجية مسببة الأورام HBV , HPV , EBV , HTLV-1 (T-cell Human virus Lymphotrophic) .



آليات إحداث الجراثيم للأذية (الإلتصاق و الذيفانات الجرثومية) :

- تتحدد مقدرة أي جرثوم على إحداث الأذية في أمرين :
  1) مقدرة هذا الجرثوم على الإلتصاق و بالتالي دخول الأنسجة و الخلايا للمضيف .
  2) إطلاقه للذيفانات الداخلية أو الخارجية .

إن إطلاق عمليتي الإلتصاق و تركيب الذيفانات نقطة ذات أهمية كبيرة لعدد كبير من الجراثيم التي تعتمد في بدئها على محفزات بيئية خارجية تؤثر في مورثات هذه الجراثيم فتبدأ في إظهار أوامرها .

- *فالتغيرات في الحرارة أو الضغط الحلولي أو درجة الحموضة تلعب دور الإطلاق لتركيب أكثر من ٢٠ بروتيناً مختلفاً في Bordetella pertussis منها :*
  Filamentous hemagglutinin
  Fimbrial proteins
  Pertussis tosin
- *أيضاً تعتمد إمراضية E.coli على اظهار بروتينات الالتصاق التي تسمح للجرثوم بالتعلق على الخلايا الظهارية للأمعاء و بدء تركيب و إطلاق heat-lable & heat-stable toxins التي تدفع الخلايا الظهارية لإفراز السوائل المعادلة التوتر .*

وسائل الالتصاق الجرثومي Bacterial Adhesions :

- *هي مركبات تربط الجرثوم بسطوح خلايا المضيف ، و تشكل عدد محدود من الأشكال ، لكنها ذات طيف واسع نسبة لسطوح خلايا المضيف . تغطي سطوح المكورات إيجابية الغرام (العقديات مثلاً) بنوعين من المركبات التي تستخدم كوسيط للإلتصاق على سطوح خلايا المضيف :*
  1. *Lipoteichoic acids و هي مركبات كارهة للماء ترتبط مع سطوح جميع الخلايا المنواة ، لكنها ذات انحياز أقوى للإرتباط بسطوح الخلايا الدموية و خلايا الظهارة الفموية .*
  2. *Protein F : بروتين لاصق غير ليفي يرتبط مع الـ Fibronectin و هو بروتين رئيسي في السدى غير الخلوي ، لكنه موجود في كل خلايا المضيف أيضاً .*
  3. *Proteins M : التي تشكل خييطات على سطوح الجراثيم إيجابية الغرام ، و هذه الخييطات تعيق مع المحفظة الكربوهيدراتية بلعمة هذه الجراثيم من قبل البالعات الكبيرة .*
- *فالمكورات الرئوية ذات شكلين : الأول ذو محفظة رقيقة قد تحور كي يسهل عليه الالتصاق على الخلايا الظهارية للبلعوم الانفي . و الثاني ذو محفظة سميكة لمقاومة البلعمة في الدم .*
- *الهدبيات و الشعيرات Fimbriae . pili على سطوح العصيات و المكورات سلبية الغرام هي ليست سياط في الحقيقة بل تتالي لوحدات بناء جزيئية ، معظمها يستخدم للالتصاق على خلايا المضيف .*
- *إن الجزء القاعدي من هذه الخييطات و الذي يربطه بالجرثوم متشابه في معظم الجراثيم ، بينما يتوضع في القمة قسم صغير بروتيني يتحدد به إلى أي نوع من خلايا المضيف يمكن أن يلتصق الجرثوم (محدد الإنحياز الجرثومي) .*
- *هذا الجزء في E.Coli يشكل مستضدات مختلفة تميز مصلياً :*
  1. *Protein Type I : ترتبط مع المانوز Mannose و تسبب انتان الطرق البولية السفلية .*
  2. *Protein Type P : ترتبط مع الغالاكتوز Galactose و تسبب التهاب حويضة و كلية .*
  3. *Protein Type S : ترتبط مع Sialic acid و تسبب التهاب السحايا .*
- *يمكن أن يظهر نوع الجرثوم الواحد أكثر من نوع من الخييطات .*
- *كما أن Lipopolysaccharides & carbohydrate المحفظية ذات أهمية في عملية الالتصاق في الجراثيم سلبية الغرام أيضاً .*
- و على عكس الفيروسات التي تستعمر عدد أكبر من خلايا المضيف فإن الجراثيم غير المجبرة يمكن أن تصيب عدد محدود من الخلايا :
  1. الخلايا الظهارية (Shigella , enteroinvasive E.coli) .
  2. البالعات الكبيرة (M.tuberculosis , M.leprae) .

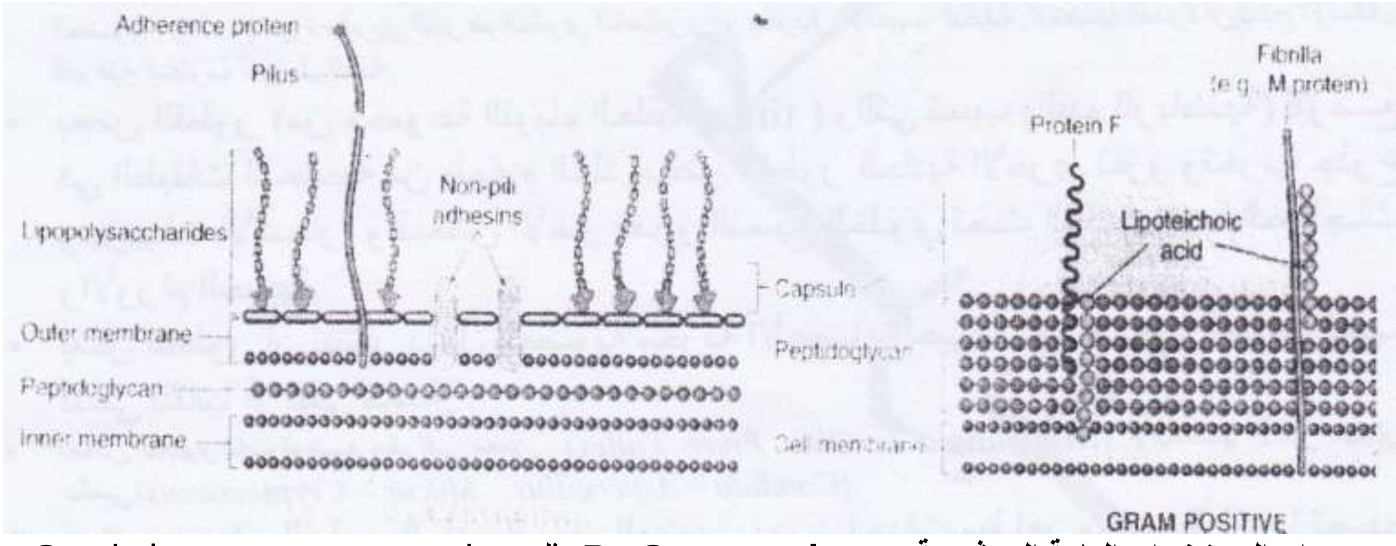
- معظم هذه الجراثيم تتعلق ببروتينات الأغشية الهيولية للخلايا (integrins) و التي تختص بربط عناصر المتممة . أو ببروتينات السدى اللاخلوي و منها : Fibronectin , laminin , collagen .

مثلاً :

- ✓ M.tuberculosis, Leishmania ترتبط مع CR3 المستقبل الخلوي لجزء المتممة C3bi.
- ✓ تفرز E.Coli بروتين يندمج مع الأغشية الهيولية لخلايا المضيف و يستعمل من قبل الجرثوم مكان تعلق اضافي.
- ✓ تفرز Shigella بروتينات تعيد تشكيل هيكل الخلية فتحتضن الجرثوم معها .

الذيفان الداخلي Bacterial Endotoxin :

- هي عديدات سكاكر شحمية Lipopolysaccharides LPS و هي جزء من القسم الخارجي لجدران الجراثيم سلبية الغرام .
- تتألف من حمض دسم طويل السلسلة (Lipid A) يرتبط مع قسم داخلي (لب) مؤلف من سلسلة سكر ، و هما ثابتان في كل الجراثيم سلبية الغرام .
- يرتبط مع القسم الداخلي السكري سلاسل كربوهيدراتية(O antigen) تختلف من جرثوم لآخر . و هي التي تستخدم في التفاعلات المصلية في كشف أضداد الجرثوم .
- الكثير من التأثيرات الحيوية للذيفان الداخلي (الحمى – الصدمة الإنتانية – التخثر المعمم داخل الأوعية – تناذر الكرب التنفسي الحاد – و معظم التأثيرات على الجهاز المناعي) تتأتى عن Lipid A و القسم اللبي السكري ، **و ذلك من خلال التأثير المباشر كذيفان أو من خلال تحريض إنتاج السيتوكينات TNF , IL-1 و غيرها .**



- **إن المستضدات العامة الجرثومية B . Superantigens** مثل: Staphylococcus enterotoxins و Toxic shock syndrome toxin (TSST)

تسبب الحمى و الصدمة و القصور الجهازي المعمم بآليات تختلف عن آليات الذيفان الداخلي.

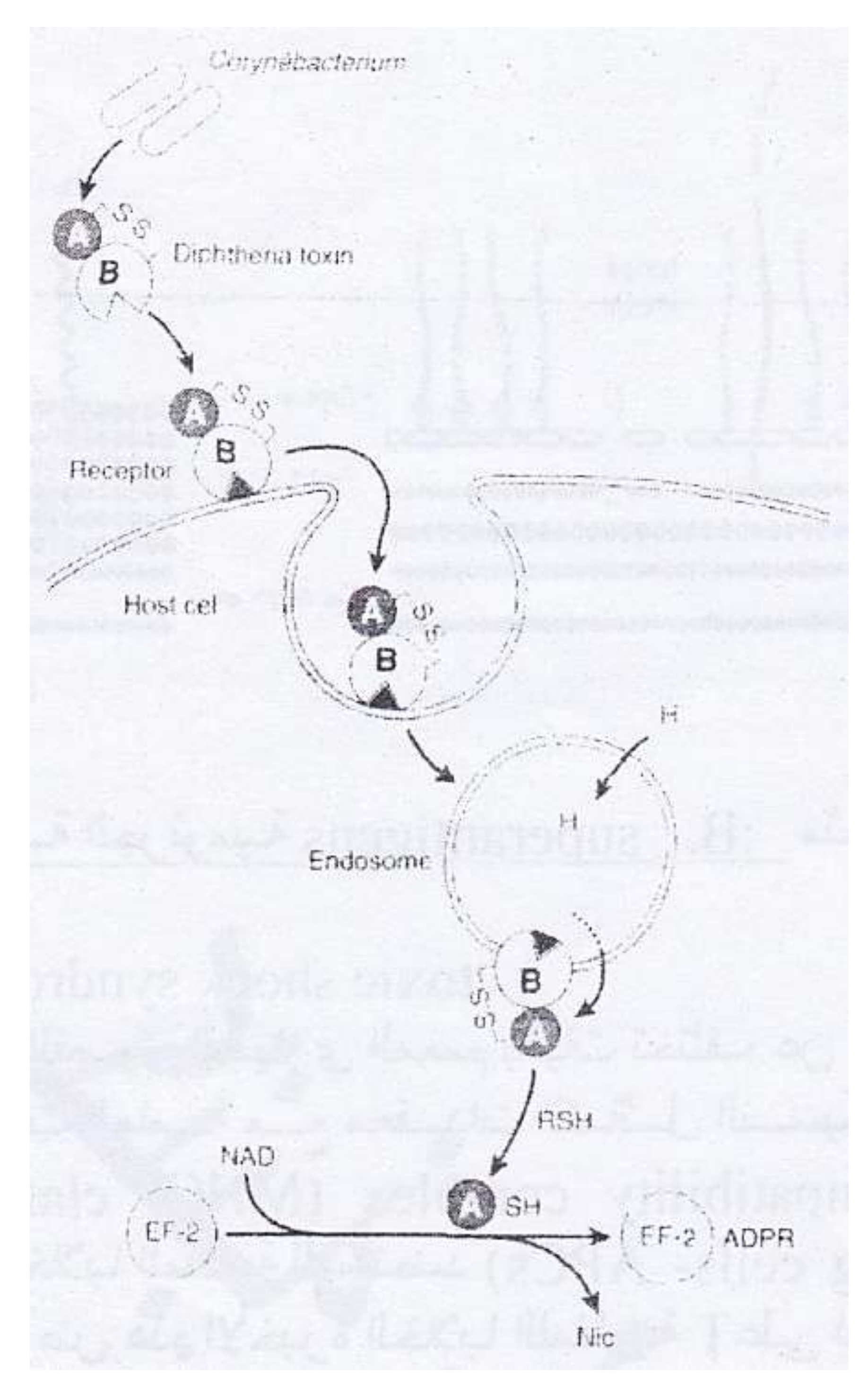
- فترتبط المستضدات العامة مع معقدات التماثل النسيجي الكبرى Major histocompatibility complex (MHC) class II molecules الموجود على سطوح العديد من الخلايا المقدمة للمستضد (antigen-presenting cells – APCs) .

و بعد ارتباطها بها تحرض هذه الاخيرة الخلايا اللمفاوية T على إطلاق كميات مفرطة من IL-2 و الذي بدوره تحرض إطلاق كميات هائلة من TNF و غيره من السيتوكينات المسؤولة عن الاضطرابات الجهازية .

الذيفانات الخارجية Bacterial Exotoxins :

- هي بروتينات تطلقها الجراثيم فتسبب أذية مباشرة للخلايا و تحدد مظاهر المرض .
  فمثلاً : Lethal factor و هو ذيفان خارجي لعصيات الجمرة Bacillus anthracis كان غالباً وراء الجائحة (الوباء) الخامس و السادس في مصر ، لأن هذا الجرثوم يكون أبواغ مقاومة للحرارة و تعدي بطريق الرذاذ (الطريق التنفسي) و يمكن استخدامه كسلاح بيولوجي .
- يتكون ذيفان الدفتريا من **القسم B (النهاية الكربوكسيلية)** و **القسم A (النهاية الأمينية)** و تربط بينهما روابط كبريتية .
  يرتبط الذيفان بالـ Glycoproteins على سطوح الخلايا الهدف من خلال نهايته الكاربوكسيلية و يدخل الحويصلات الخلوية الحمضية acidic endosome ، حيث يندمج مع أغشية هذه الحويصلات و يدخل إلى الهيولى .
  ترجع الروابط الكبريتية داخل الهيولى و تتفكك محررة القسم الأميني الخمائري و الذي يحفز تكوين Adenosine diphosphate-ribose (ADPr) إعتباراً من : Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) و بذلك تثبط Elongation factor in polypeptide synthesis و هي خميرة أساسية في تكوين السلاسل البروتينية في الخلايا .





- و يستطيع جزيء من الذيفان أن يقتل الخلية من خلال تعطيله أكثر من 2×10^6 Moleculers .
و بهذا يشكل الذيفان طبقة من الخلايا الميتة في الحنجرة . و حيث تتكاثر كمية كبيرة من الجراثيم تمر ذيفاناتها الخارجية مع الدم لتدخل الخلايا العصبية و القلبية مسببةً الأذية لها .
- إن **<u>الذيفان المعوي ((غير المقاوم للحرارة))</u>** لضمات الكوليرا و الـ E.Coli يتألفان أيضاً من قسمين A & B و هما خميرة ريبية ناقلة للـ ADP (ADP-ribosyl transferase) لكنها تحفز تحويل NAD إلى Guanyl nucleotide المركب المعتمد في تنظيم خميرة Adenylate cyclase.
هذا التوليد الضخم يزيد من تركيب Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) و التي تسبب الإفراز الكبير للسوائل متعادلة التوتر من الخلايا الظهارية للأمعاء .

- Clostridium perfringens الجراثيم الإيجابية الغرام (عامل الموات الغازي Gas gangrene) تقوم بهضم الأنسجة و حتى المقاومة منها كالألياف المولدة للغراء ، و تقوم بذلك بفضل ذيفانها الخارجي (Gama toxin) هو خميرة Lecithinase التي تخرب الاغشية الخلوية بما في ذلك الكريات الحمر و البيض.
- Clostridium tetani تطلق ذيفان خارجي هو خميرة تدعى Tetanospasmin و التي تتداخل مع إطلاق المواد المثبطة للنقل (G-aminobutyric acid) من اللوحة ما قبل المشبكية في المشابك العصبية لنيرونات النخاع الشوكي ، مما يحدث تقلص عضلي شديد عند الإنتان بهذا الجرثوم في الجروح الملوثة.
- Clostridium botulinum تطلق ذيفان خارجي يوقف إطلاق المركبات الناقلة العصبية الكولينرجية و خاصة على مستوى اللوحة العصبية المحركة (الوصل العصبي العضلي) محدثاً شلل مترقي خاصة في الاطراف و العضلات التنفسية و الأعصاب المحركة القحفية.
- كلا ذيفاني Tetanus و Botulinum خميرة endopeptidase تشطر الـ Synaptobrevins و التي هي بروتينات تتداخل في تركيب حويصلات المشابك .

التمويه (التهرب) الجرثومي من المناعة Immune Evasion by Microbes :

- إن المناعة الخلوية و الخلطية مسؤولة عن الدفاع ضد معظم العوامل الممرضة و عن ضرر المضيف الناجم عن الوسائط المناعية ضد هذه العوامل (الإرتكاسات التحسسية ، إرتكاسات المعقدات المناعية) .
- و نناقش في هذه الفقرة الأساليب التي تستخدمها العوامل الممرضة لتتجنب الدفاعات الفيزيولوجية للعضوية :
  ١. البقاء بعيداً عن تناول دفاعات العضوية .
  ٢. تخريب الأضداد و مقاومة الإنحلال بعوامل المتممة .
  ٣. تبديل و تعديل مستضداتها بصور مستمرة .
  ٤. كبت المناعة المتخصصة أو العامة .
- العوامل الممرضة التي تتكاثر في لمعة الامعاء (Clostridium difficile) أو في الكيس المراري (S.typhi)_لا يمكن للجهاز المناعي أن يحتك بها و يتعرف عليها بما في ذلك IgA التي تطلق من الخلايا اللمفاوية و البلازمية في ظهارات هذه الأعضاء .
- العوامل التي تنفصل عن سطوح الظهارات (CMV) في الحليب أو البول ، (Poliovirus) في البراز أو تلك التي تتكاثر في الطبقة المتقرنة أيضاً لا يمكن للجهاز المناعي أن يتعرف إليها .
- بعض العوامل الممرضة تجتاح (خلايا المضيف) بسرعة كبيرة و قبل أن يتاح للجهاز المناعي التعرف إليها و تكوين دفاع مجدي (Malaria sporoites) التي تدخل الخلايا الكبدية .
- بعض العوامل الممرضة (الكبيرة غالباً) تقوم بتكوين حاجز ليفي كثيف بينها و بين العضوية لا تخترقه عوامل الدفاع (Larvae of tapeworms) .
- إن المحفظة الكربوهيدراتية لعدد كبير من العوامل الممرضة :
  (Streptococcus pneumonia , Neisseria meningitis , Haemophilus , Klebsiella , E.Coli)
  تجعلها أكثر إمراضاً من خلال سترها لمستضدات هذه العوامل و منع بلعمتها من قبل العدلات .
- بعض سلالات E.Coli تملك مستضدات نوع K يمنع تفعيل المتممة بالطريق البديل وبالتالي حل هذه العوامل . بخلاف ذلك بعض العوامل (الجراثيم سلبية الغرام) تملك مستضدات مفرطة الطول من Polysaccharide O تربط أضداد المضيف و تفعل المتممة و ذلك على مسافة بعيدة عن الجرثوم بالذات مما يعطل انحلاله .
- العقنوديات تتغطى بـ Protein A molecules و التي ترتبط مع القسم Fc من الأضداد و تعطل البلعمة .

- تطلق Haemophilus , Neisseria , Streptococcus ssp خميرة الـ Protease التي تفكك الأضداد .
- الإنتانات الفيروسية تثير في العضوية الأضداد الطبيعية التي تمنع الالتصاق الفيروسي أو الدخول إلى الخلية أو خلع الغلاف .
  و هذه المناعة العالية النوعية هي الأساس في التمنيع ضد الفيروسات ، لكنها لا تفيد في حالات الفيروسات المتعددة المستضدات (Rhinoviruses , influenzaviruses) .
- Pneumococci تملك أكثر من 80 طفرة أساسية للبولي سكاريد المحفظية.
- N.gonorrhoeae لها هدبيات تعلق بروتينية مؤلفة من قسمين: الاول ثابت و قسم شديد التغير.
  و يمكن لسلالة من النيسريات أن تأخذ جزء من DNA سلالة أخرى و بالتالي تغيير في هذه الهدبيات بدون حدوث طفرة .
- Spirochete Borrelia recurrentis المسببة للحمى الراجعة ، تعدل مستضداتها السطحية بسرعة كبيرة و قبل أن تنجح دفاعات المضيف بالقضاء الكامل على السلالة السابقة.
- African trypanosomes تغير مستضدها السطحي الكبير لتتجنب أضداد استجابة المضيف.
- الفيروسات التي تتناول اللمفاويات EBV , HIV تعطل الجهاز المناعي للمضيف بشكل مباشر و تتسبب بإنتانات ثانوية – انتهازية .

و بغض النظر عن طريقة التلوين فأفضل مكان للبحث عن العامل الممرض في أطراف الأفة و ليس في مركزها و خاصةً في حال تكون التنخر

الطرق الخاصة لتحديد عوامل الإنتان :

تشاهد بعض عوامل الإنتان بشكل مباشر في المحضرات النسيجية الملونة بالهيماتوكسيلين – أيوزين (المشتملات الفيروسية herpesvirus . CMV – التكتلات الجرثومية – المبيضات البيض – Most protozoans – الديدان) .

- *و يمكن بطرق و تلوينات خاصة كشف البعض الأخر :*
  - *Gram stain* — *Most bacteria*
  - *Acid-fast stain* — *Mycobacterium*
  - *Silver stains* — *Fungi , Legionella , Pneumocystis*
  - *Periodic acid-Schiff* — *Fungi , amebae*
  - *Giemsa* — *Leishmania , Malaria plasmodium*
  - *Antibody probes* — *Viruses richettsiae*
  - *Culture* — *All classes*
  - *DNA probes* — *Viruses , Bacteria , Protozoan*
- تستخدم تقنية Polymerase chain reaction (PCR) عندما تكون سرعة نمو العامل الممرض في المزارع بطيئة جداً (Mycobacterium , CMV) أو للعناصر التي لا تزرع (HBV , HCV) .
- قد تستعمل دراسة سلاسل الـ DNA للعوامل الممرضة التي لم تزرع حتى الآن .

الاستجابة الالتهابية للعوامل الإنتانية

مع التنوع الكبير للعوامل الممرضة فإن أشكال ردود فعل العضوية على الإنتان محدودة ، حتى و إن كانت الوسائط الالتهابية الكيماوية متعددة .

و على المستوى المجهري نجد التغيرات واحدة تجاه عوامل كثيرة ، و القليل من الحالات ذات صفات خاصة استثنائية أو مميزة لمرض ما .

- و هناك خمس نماذج نسيجية لردود فعل المضيف تجاه العوامل الإنتانية :
  1. التهاب قيحي بالمفصصات .
  2. التهاب بوحيدات النوى .
  3. التهاب تكاثري للخلايا المعتلة .
  4. التهاب نخري .
  5. التهاب مزمن يترافق بتليف .

١ – الالتهاب القيحي بالمفصصات Supputative polymorphonuclear Inflammation :

- رد فعل في الحالات الحادة .
- يتميز بزيادة النفوذية الوعائية و رشاحة خلوية من العدلات .
- و تنجذب العدلات إلى مكان الإنتان بفضل جاذبات كيمياوية تطلق أثناء الانقسام السريع للجراثيم الإنتانية المقيحة المسببة لهذا الارتكاس و هي عموماً مكورات ايجابية الغرام و عصيات سلبية الغرام خارج خلوية .
  تتضمن الجاذبات الجرثومية ببتيدات تملك في نهاياتها الأمينية مجموعة N-formyl methionine و التي ترتبط مع مستقبلات خاصة على سطوح العدلات . و تجذب الجراثيم العدلات بشكل غير مباشر من خلال اطلاق ذيفانات داخلية تحرض البالعات الكبيرة التي تطلق TNF , IL-1 أو بشطر عوامل المتممة مطلقة عوامل جذب منها C5a
- تختلف حجوم المجمعات القيحية اختلافاً كبيراً :
  - ✓ من المجهرية المنتشرة بشكل بؤري
  - ✓ إلى الأشكال الكيسية (المتكونة في الزائدة أو القناة الناقلة للبيوض)
  - ✓ إلى الشكل المنتشر في انتان السحايا
  - ✓ فذات الرئة التي قد تشمل عدة فصوص أو رئة كاملة .
- يعود مدى تكون القيح إلى نوع العامل الإنتاني و العضو المصاب (انتان البلعوم الجرثومي يشفى بدون عقابيل بينما نفس الجرثوم يخرب المفصل بالكامل خلال عدة أيام إذا لم يعالج) .
  إنتان الرئة بالمكورات الرئوية غالباً ما يمتص بالكامل ، بينما إنتان الرئة بالعنقوديات أو الكليبسيلا تدمر الأسناخ محدثةً خراجات تنتهي بالتليف .

٢ - الالتهاب بوحيدات النوى Mononuclear Inflammation :

الرشاحة المنتشرة التي تغلب فيها وحيدات النوى صفة شائعة في الإلتهابات المزمنة ، لكنها تميز الحالات الحادة ارتكاس تجاه الحمات الراشحة ، الجراثيم داخل الخلايا أو الطفيليات داخل الخلايا ، و تسبب الديدان أيضاً الإلتهاب المزمن ، حيث تغلب في الرشاحة الالتهابية وحيدات النوى و يعود ذلك للارتكاس المناعي تجاه عامل الإنتان .

- تشاهد الكثير من الخلايا البلازمية في آفات السفلس الاولية و الثانوية .
- تغلب اللمفاويات في HBV أو في انتان الدماغ بالحمات الراشحة . وظيفة هذه اللمفاويات بالقسم الخلوي من المناعة تجاه عامل الإنتان أو الخلايا المصابة .
- في الإنتان بالجذام أو في اللاشمانيا الجلدية : مع المناعة القوية تشاهد القليل من العامل الممرض و القليل من البالعات الكبيرة و الكثير من اللمفاويات ، بينما في المناعة الضعيفة تتصف الآفة بوجود الكثير من العامل الممرض و الكثير من البالعات الكبيرة و القليل من اللمفاويات .
- الالتهاب الحبيبي حالة خاصة من الالتهاب بوحيدات النوى يرافق الإنتانات بعوامل بطيئة الإنقسام (M.tuberculosis) و بعوامل كبيرة الحجم نسبياً (Schistosome eggs) .
- و يعكس الالتهاب الحبيبي دائماً ارتكاس مناعي خلوي الطبيعة .

٣ - التهاب تكاثري للخلايا المعتلة Cytopathic-Cytoproliferative Inflammation :

- ينشأ هذا الشكل من الارتكاسات كاستجابة لانتان بعض الفيروسات و يتميز بأذية خلايا المضيف بغياب أو بإرتكاس التهابي ضعيف . تتضاعف بعض الفيروسات داخل الخلايا مشكلةً تجمعات خلوية (المشتملات) التي (CMV , adenovirus) أو تحرض الخلايا على الإندماج لتشكل مجمعات نووية (measles , herpesvirus) . قد تحرض الفيروسات الخلايا الظهارية على الإنقسام غير المنضبط و بالتالي تشكيل كتل نسيجية (veneral warts by HPV) .

٤ - التهاب نخري Necrotizing Inflammation :

- بعض عوامل الإنتان تطلق ذيفانات شديدة الأذية تسبب تخريب شديد و سريع و موت لخلايا المضيف . بحيث يكون موت الخلايا الصفة الطاغية للانتان . و لكون الرشاحة الالتهابية ضعيفة تشبه الصورة المجهرية صورة الاحتشاء . و بالتالي تنحل النوى و تتجزأ مع المحافظة على الحدود الخارجية للخية (E.histolytica) التي تتسبب بقرحات كولونية و خراجات كبدية تتصف بتخريب نسيجي واسع مع نخر تميعي مع غياب الرشاحة الالتهابية .
- يمكن أن تتسبب الفيروسات أحياناً بتخريب خلوي واسع (قد تتسبب Herpesvirus بتخريب الفص الصدغي بالكامل من الدماغ ، أو تخريب كامل الكبد بـ HBC) .

٥ - الالتهاب المزمن و التليف Chronic Inflammation and scaring :

- هي المرحلة التالية لمعظم الإنتانات ، و الذي يقود لتليف شديد (التهاب البوقين المزمن بالمكورات البنية) .
- قد يتسبب HBV بتليف كبد حيث تشاهد حزم و أشرطة من النسيج الليفي تحيط بعقد التجدد الخلوي .
- مع بعض الإنتانات بعوامل قليلة الفعالية قد يكون التليف المفرط المسبب الأعظم للمرض (التليف الكبدي الناجم عن schistosomal eggs) .
- النماذج السابقة للارتكاس النسيجي مفيدة في دراسة التطورات الإنتانية ، لكنها في كثير من الحالات متداخلة فيما بينها . مثلاً يمكن لآفة الجلد في اللاشمانيا أن تتكون من منطقتين مختلفتين : منطقة مركزية متقرحة تمتلىء بالعدلات و منطقة محيطية ترتشح باللمفاويات و وحيدات النوى و حيث تتوضع عامل اللاشمانيا .

❖ ❖ ❖ ❖ نهاية بحث الأمراض الإنتانية ❖ ❖ ❖ ❖